

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Nityr 10 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg nitisínón.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur minna en 120 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar eða drapplitaðar, kringlóttar (7 x 2,3 mm), flatar töflur, hugsanlega með gulum eða brúnum dílum, merktar „10“ á annarri hliðinni og „L“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Til að meðhöndla fullorðna sjúklinga og börn (af öllum aldurshópum) með staðfesta sjúkdómsgreiningu á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1), samhliða því að týrósín og fenýlalanín er takmarkað í fæðu.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem reynslu hefur af meðferð HT-1 sjúklinga skal hefja og hafa umsjón með meðferð með nitisínóni.

#### Skammtar

Meðferð við öllum arfgerðum sjúkdómsins skal hefja eins fljótt og auðið er til að lengja lifun og forðast fylgikvilla á borð við lifrabilun, krabbamein í lifur og nýrnasjúkdóma. Samhliða meðferð með nitisínóni þarf að gæta þess að fæðan sem neytt er sé snauð af fenýlalaníni og týrósíni og fylgja skal því eftir með mælingum á amínósýrum í plasma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Í upphafi er ráðlagður skammtur til inntöku fyrir börn og fullorðna 1 mg/kg líkamsþyngdar. Aðlaga ber skammtinn af nitisínóni einstaklingsbundið. Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

#### *Skammtaáðlögun*

Við reglulegt eftirlit er rétt að fylgjast með súkkínýlasetóni í þvagi, mæligildum úr lifrarprófum og alfa-fetópróteingildum (sjá kafla 4.4). Ef súkkínýlasetóni í þvagi greinist ennþá mánuði eftir að meðferð með nitisínóni hefst, skal auka skammtinn af nitisínóni í 1,5 mg/kg líkamsþyngdar/dag. Nauðsynlegt kann að reynast að nota skammt sem nemur 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag á grundvelli mats á öllum lífefnafræðilegum breytum. Líta skal á þann skammt sem hámarksskammt fyrir alla sjúklinga. Ef lífefnafræðileg svörun er fullnægjandi ber einungis að aðlaga skammtinn í samræmi við aukningu á líkamsþyngd.

Meðan verið er að hefja meðferð, þegar skipt er úr skömmtun tvisvar á dag yfir í einu sinni á dag eða

ef versnun verður, getur, auk frammanfendra prófa, þurft að fylgjast nánar með öllum aðgengilegum lífefnafræðilegum breytum (þ.e. súkkínýlasetóni í plasma, 5-amínólevúlínati (ALA) í þvagi og virkni porfóbílínógen (PBG)-sýntasa í rauðkornum).

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

Það eru engar sérstakar ráðleggingar handa öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

#### *Börn*

Ráðlagður skammtur í mg/kg líkamsþyngdar er sá sami fyrir börn og fullorðna.

Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

#### Lyfjagjöf

Taka má töflurnar með eða án matar. Ekki er hægt að brjóta töflurnar til að nota sem aðra styrkleika.

Ef sjúklingar þurfa aðra styrkleika (þ.e. margfeldi af 10 mg eða minna en 10 g) er hægt að fá önnur lyf af minni styrkleika.

Handa börnum sem eiga erfitt með að kyngja töflum er hægt að fá önnur lyfjaform.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Mæður sem fá nitisínón mega ekki hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.6 og 5.3).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Eftirlit með styrk týrósíns í plasma

Mælt er með að augu séu skoðuð með raufljósi áður en meðferð með nitisínóni er hafin. Ef fram koma sjónvandamál hjá sjúklingi meðan á meðferð með nitisínóni stendur ber tafarlaust að láta augnlækni skoða hann. Staðfesta skal hvort sjúklingurinn fylgi ráðlögðu mataræði og mæla skal styrk týrósíns í plasma. Taka skal upp mataræði með enn frekari takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni ef týrósíngildi í plasma er yfir 500 míkromólum/l. Ekki er mælt með því að lækka styrk týrósíns í plasma með því að minnka eða hætta notkun nitisínóns, því að umbrotsgallinn getur valdið því að klínískt ástand sjúklingsins versni.

#### Eftirlit með lifur

Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi með lifrarprófum og lifrarmyndatöku. Einnig er mælt með því að fylgjast með styrk alfa-fetópróteins í sermi. Aukning á styrk alfa-fetópróteins í sermi getur verið teikn um ófullnægjandi meðferð. Ef í ljós kemur að alfa-fetóprótein er að aukast eða teikn eru um hnúta í lifur hjá sjúklingum ber ávallt að meta hvort um illkynja vöxt sé að ræða í lifur.

#### Eftirlit með blóðflögum og hvítum blóðkornum

Mælt er með að fylgst sé reglulega með fjölda blóðflagna og hvíttra blóðkorna, þar sem nokkur tilvik um afturkræfa blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð komu í ljós meðan á klínísku mati stóð.

Heimsóknir til eftirlits skulu fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

#### Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega á milliverkunum við önnur lyf.

Nitisínón umbrotar *in vitro* af CYP 3A4 og því kann að vera þörf á að aðlaga skammta þegar nitisínón er gefið samhliða lyfjum sem hemla eða virkja það ensím.

Á grundvelli rannsókna *in vitro* er ekki búist við að nitisínón hamli umbrotum sem verða fyrir milligöngu CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4.

Rannsókn var framkvæmd á áhrifum matar við notkun Nityr. Rannsóknin sýndi að hægt er að gefa Nityr með eða án matar án þess að það hafi áhrif á aðgengi þess.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknir um notkun nitisínóns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Nityr á meðgöngu nema meðferð með nitisínóni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nitisínón skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarrannsóknum hafa komið fram aukaverkanir eftir got vegna útsetningar fyrir nitisínóni í mjólk. Mæður sem fá nitisínón mega því ekki hafa barn á brjósti vegna þess að ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti (sjá kafla 4.3 og 5.3).

##### Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á áhrifum nitisínóns á frjósemi.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Nityr hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir sem tengjast augum (sjá kafla 4.8) geta haft áhrif á sjónina. Ef sjónin hefur orðið fyrir áhrifum ætti sjúklingurinn ekki aka eða nota vélar þar til áhrifin hafa liðið hjá.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

Vegna verkunarmáta síns hækkar nitisínón týrósíngildi hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með nitisínóni. Aukaverkanir tengdar augum, svo sem tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni og augnverkur, sem tengjast hækkuðum týrósíngildum eru því algengar. Aðrar algengar aukaverkanir eru blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð og kyrningafæð. Skinnflagningsbólga er sjaldgæfari.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma hér á eftir eru skráðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og heildartíðni og eru byggðar á upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkun	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningafæð
	Sjaldgæfar	Hvítfrumnafjölgun
Augu	Algengar	Tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni, augnverkur
	Sjaldgæfar	Hvarmaþroti
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Skinnflagningsbólga, roðapotsútbrot, kláði
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkuð týrósingildi

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðferð með nítisínóni leiðir til hækkaðra týrósingilda. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd aukaverkunum frá augum, eins og ógegnisæi glæru og herslisvefsmyndun. Takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra með því að lækka týrósingildi (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum var kyrningafæð aðeins alvarleg í sjaldgæfum tilvikum ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) og tengdist ekki sýkingum. Áframhaldandi meðferð með nítisínóni dró úr aukaverkunum sem höfðu áhrif á blóð og eitla samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni.

#### Börn

Upplýsingar um öryggi lyfsins eru að mestu leyti byggðar á börnum, þar sem hefja skal meðferð eins fljótt og greining á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) liggur fyrir. Upplýsingar úr klínískri rannsókn og eftir markaðssetningu benda ekki til þess að öryggi lyfsins sé ólíkt hjá mismunandi undirhópum barna eða frábrugðið öryggi lyfsins hjá fullorðnum sjúklingum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Ef einstaklingar sem ástunda eðlilegt mataræði, án takmörkunar á týrósíni og fenýlalaníni, neyta nítisínóns af vangá hljótast af því hækkuð týrósingildi. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd eiturverkunum á augu, húð og taugakerfi. Takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra. Engar upplýsingar liggja fyrir um sértæka meðferð við ofskömmun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf. Ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16A X04.

#### Verkunarháttur

Hinn lífefnafræðilegi galli sem einkennir arfgengan týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) felst í skorti á fúmarýlasetóasetat hýdrólýasa, sem er lokaensímið í niðurbroti týrósíns. Nítisínón er samkeppnishemill við 4-hýdroxýfenýlpýrúvat díoxýgenasa, ensím sem kemur næst á undan fúmarýlasetóasetat hýdrólýasa í niðurbroti týrósíns. Með því að hamla eðlilegu niðurbroti týrósíns hjá sjúklingum með HT-1 kemur

nitisínón í veg fyrir uppsöfnun hinna eitruðu milliefna, maleylasetóasetats og fúmarýlasetóasetats. Hjá sjúklingum með HT-1 breytast þessi milliefni í hin eitruðu umbrotsefni, súkkínýlasetón og súkkínýlasetóasetat. Súkkínýlasetón hamlar efnasmíðaferli porfýrins, sem veldur uppsöfnun 5-aminólevúlínats.

### Lyfhrif

Meðferð með nitisínóni veldur því að umbrot porfýrins færast í eðlilegt horf þannig að virkni porfóbílínógen-sýntasa í rauðkornum verður eðlileg og 5-aminólevúlínats í þvagi sömuleiðis, útskilnaður súkkínýlasetóns í þvagi minnkar, styrkur týrósíns í plasma eykst og útskilnaður fenólínsýru í þvagi eykst. Upplýsingar sem liggja fyrir úr meðferðarrannsókn benda til þess að hjá yfir 90% sjúklinga hafi súkkínýlasetón í þvagi færst í eðlilegt horf á fyrstu viku meðferðar. Súkkínýlasetón ætti ekki að greinast í þvagi eða plasma þegar skammtur nitisínóns hefur verið aðlagður eins og best verður á kosið.

### Verkun og öryggi

Klíníska rannsóknin var opin og án samanburðar. Skömmtunartíðnin í rannsókninni var tvisvar á dag. Líflíkur eftir 2, 4 og 6 ára meðferð með nitisínóni eru teknar saman í töflunni hér að neðan.

NTBC rannsókn (N=250)			
Aldur við upphaf meðferðar	2 ár	4 ár	6 ár
≤ 2 mánuðir	93%	93%	93%
≤ 6 mánuðir	93%	93%	93%
> 6 mánuðir	96%	95%	95%
Í heild	94%	94%	94%

Gögn úr rannsókn sem var notuð til samanburðar (van Spronsen et al., 1994) sýndu fram á eftirfarandi líflíkur.

Aldur við upphaf einkenna	1 ár	2 ár
< 2 mánuðir	38%	29%
> 2-6 mánuðir	74%	74%
> 6 mánuðir	96%	96%

Meðferð með nitisínóni reyndist einnig minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein samanborið við sögulegar upplýsingar um meðferð með takmörkunum í mataræði eingöngu. Þegar meðferð var hafin snemma reyndist það enn minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein.

Líkur á því að ekkert lifrarfrumukrabbamein kæmi fram eftir 2, 4 og 6 ár við meðferð með nitisínóni, hjá sjúklingum sem voru á aldrinum 24 mánaða eða yngri við upphaf meðferðar og hjá þeim sem voru eldri en 24 mánaða við upphaf meðferðar, koma fram í eftirfarandi töflu:

NTBC rannsókn (N=250)							
	Fjöldi sjúklinga				Líkur á engu lifrarfrumukrabbameini (95% öryggisbil)		
	við upphaf	eftir 2 ár	eftir 4 ár	eftir 6 ár	eftir 2 ár	eftir 4 ár	eftir 6 ár
Allir sjúklingar	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Aldur við upphaf ≤24 mánuðir	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Aldur við upphaf >24 mánuðir	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Í alþjóðlegri könnun á sjúklingum með HT-1 í meðferð með takmörkunum á mataræði eingöngu kom í ljós að lifrarfrumkrabbamein hafði greinst hjá 18% sjúklinga á aldrinum 2 ára og eldri.

Rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf, verkun og öryggi skömmtnar einu sinni á dag samanborið við skömmtnun tvisvar á dag hjá 19 sjúklingum með HT-1. Enginn klínískt marktækur munur var á aukaverkunum eða öðru öryggismati á milli skömmtnar einu sinni eða tvisvar á dag. Enginn sjúklingur sýndi greinanleg súkkínýlasetóngildi í lok meðferðar með skömmtnun einu sinni á dag. Rannsóknin gefur til kynna að gjöf einu sinni á dag sé örugg og áhrifarík fyrir sjúklinga á öllum aldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg.

## 5.2 Lyfjahvörf

Engar rannsóknir hafa farið fram sérstaklega til að kanna frásog, dreifingu, umbrot og brotthvarf nítisínóns. Hjá 23 heilbrigðum sjálfboðaliðum var lokahelmingunartími (miðgildi) nítisínóns í plasma 59 klst. (á bilinu 41 til 74 klst.) eftir að gefinn hafði verið stakur skammtur af Nityr töflum (10 mg).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur verið framkvæmd hjá 207 einstaklinga hópi HT-1 sjúklinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að úthreinsun væri 0,0956 l/kg líkamsþyngdar/dag og helmingunartími 52,1 klst.

Rannsóknir *in vitro* þar sem notuð voru frymisnet úr mannalifrum og cDNA-tjáð P450 ensím hafa sýnt takmarkað CYP 3A4-miðlað umbrot.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Nítisínón hefur reynst hafa eiturverkanir á fósturvísi/fóstur hjá músum og kanínum þegar notaðar eru skammtastærðir sem eru sambærilegar og við klínískar aðstæður. Hjá kanínum framkallaði nítisínón skammtaháða aukningu á vansköpunum (naflahauli og kviðsliti) allt frá skömmtnum sem voru 2,5-falt hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (2 mg/kg/dag).

Rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá músum sýndi tölfraðilega marktæka minnkun á lifun unga á fráfarutíma við 125-falt hærri útsetningargildi og minnkun á vexti unga við 25-falt hærri útsetningargildi en þann hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn, en tilhneigingar til neikvæðra áhrifa á lifun unga gætti frá skammtastærðinni 5 mg/kg/dag. Hjá rottum olli útsetning við neyslu mjólkur minnkaðri meðalþyngd unga og vefskemmdum í glæru.

Lyfið reyndist ekki hafa nein stökkbreytandi áhrif, en væg litningasundrandi áhrif í rannsóknum *in vitro*. Engar vísbendingar eru um eiturverkanir á erfðaeftni *in vivo* (smákjarnapróf hjá músum og (unscheduled DNA synthesis) próf á músarlifrum). Nítisínón reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá genskeyttum músum (TgrasH2).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

[Glýseróldíbehenat](#)

Laktósaeinhýdrat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Innan geymsluþolstímans má sjúklingurinn geyma glasið í 2 mánuði eftir að þakning lyfsins hefur verið rofin, en eftir það verður að farga því.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.  
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að þakning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ferhýrnd 70 ml HDPE glös með innsigliðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP). Hvert glas inniheldur 60 töflur. Hver askja inniheldur 1 glas.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
Bretland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1290/001

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ  
NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Central Pharma (Contract Packing) Limited  
Caxton Road  
Elms Industrial Estate  
Bedford  
Bedfordshire  
MK41 0XZ  
Bretland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Nityr 10 mg töflur  
nitisínón

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 10 mg nitisínón

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa, sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.  
Geymsluþol eftir opnun: 2 mánuðir  
Dagsetning opnunar:

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
Bretland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1290/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nityr 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: SN: NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**ÁLETRUN Á GLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nityr 10 mg töflur  
nitisínón  
til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM FJÖLDI EINGA**

60 hylki

**6. ANNAÐ**

Inniheldur laktósa

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

Geymsluþol eftir opnun: 2 mánuðir  
Dagsetning opunar:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
CB2 1RR, Cambridge, Bretland

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nityr 10 mg töflur nitisínón

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nityr og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nityr
3. Hvernig nota á Nityr
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nityr
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Nityr og við hverju það er notað

Virka efnið í Nityr er nitisínón. Þetta lyf er notað til að meðhöndla sjaldgæfan sjúkdóm sem kallast arfgengur týrósíndreyri af gerð 1 hjá fullorðnum, unglingum og börnum.

Þessi sjúkdómur veldur því að líkaminn getur ekki brotið fullkomlega niður amínósýruna týrósín (amínósýrur eru byggingarhlutar próteina) og skaðleg efni myndast. Þessi efni safnast upp í líkamanum. Nityr hamlar niðurbroti týrósíns og veldur því þannig að skaðlegu efnin myndast ekki.

Þú verður að fylgja sérstöku mataræði þegar þú tekur þetta lyf þar sem týrósín helst í líkama þínum. Þetta sérstaka mataræði inniheldur lítið af týrósíni og fenýlalaníni (önnur amínósýra).

#### 2. Áður en byrjað er að nota Nityr

##### Ekki má nota Nityr

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nitisínóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur þetta lyf, sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Nityr er notað,

- ef þú verður rauð/ur í augum eða færð önnur teikn um áhrif á augun. Hafðu tafarlaust samband við lækninn til að komast í augnskoðun. Augnvandamál gætu verið teikn um að ekki sé nægilega gætt að mataræði (sjá kafla 4).

Meðan á meðferð stendur verða teknar blóðprufur til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferð sé fullnægjandi og til að tryggja að engar hugsanlegar aukaverkanir séu að valda blóðvandamálum.

Fylgst verður með lifrinni með reglulegu millibili því að sjúkdómurinn hefur áhrif á lifrina.

Lækniseftirlit skal fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nityr**

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Notkun Nityr með mat**

Nityr má taka með eða án matar meðan á meðferðinni stendur.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Öryggi þessa lyfs hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum né konum með barn á brjósti. Vinsamlegast hafðu samband við lækninn ef þú ráðgerir að verða þunguð. Ef þú verður þunguð ber þér að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að taka þetta lyf, sjá kaflann „Ekki má nota Nityr“.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. En ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á sjónina ættir þú ekki að aka eða nota vélar fyrr en sjónin er aftur orðin eðlileg (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

### **Nityr inniheldur laktósa**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á Nityr**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraeðingi.

Læknir sem reynslu hefur af meðferð sjúklinga með sjúkdóminn (arfgengan týrósíndreyra af gerð 1) skal hefja og hafa umsjón með meðferð með þessu lyfi.

Ráðlagður dagskammtur til inntöku er 1 mg/kg líkamsþyngdar. Læknirinn mun aðlaga skammta fyrir þig.

Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Sjúklingum sem eiga í vandræðum með að kyngja Nityr töflunum í heilu lagi er ráðlagt að taka nitisínón á öðru formi.

### **Ef tekinn er stærri skammtur Nityr en mælt er fyrir um**

Hafðu sambandi við lækninn eða lyfjafraeðing eins fljótt og auðið er, ef þú hefur tekið stærri skammt af þessu lyfi en mælt er fyrir um.

### **Ef gleymist að taka Nityr**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir skammti, hafðu samband við lækninn eða lyfjafraeðing.

### **Ef hætt er að nota Nityr**

Leitaðu til læknisins ef þér finnst lyfið ekki verka eins og til er ætlast. Ekki breyta skammti eða hætta meðferð án þess að tala við lækninn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú tekur eftir aukaverkunum sem tengjast augunum skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn til að komast í augnskoðun. Meðferð með nítisínóni veldur hækkun á týrósingildi í blóði sem getur valdið einkennum frá augum. Algengar aukaverkanir frá augum (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) af völdum hækkunar á týrósingildum eru bólga í auga (tárubólga), ógegnisæi og bólga í hornhimnu (glærubólga), ljósnæmi (ljósfælni) og augnverkur. Bólga í augnloki (hvarmabólga) er sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

##### Aðrar algengar aukaverkanir

- minnkaður fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð) og hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), skortur á tilteknum hvítum blóðkornum (kyrningafæð).

##### Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir

- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun),
- kláði, húðbólga (skinnflagningsbólga), útbrot.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Nityr

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

Innan geymsluþolstímans má sjúklingurinn geyma glasið í 2 mánuði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, en eftir það verður að farga því.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

#### 6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

##### Nityr inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nítisínón.
- Hver tafla inniheldur 10 mg nítisínón.
- Önnur innihaldsefni eru [glýseróldíbehenat](#) og laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „Nityr inniheldur laktósa“)

##### Lýsing á útliti Nityr og pakkingastærðir

Töflurnar eru hvítar eða drapplitaðar, kringlóttar flatar, hugsanlega með gulum eða brúnum dílum, merktar „L“ á annarri hliðinni og „10“ á hinn hliðinni.

Töflunum er pakkað í ferhyrnd glös úr plasti með innsigliðu barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 60 töflur. Hver askja inniheldur 1 glas.

**Markaðsleyfishafi**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
Bretland

**Framleiðandi**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
Bretland

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.