

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nityr 10 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg nitisinona (nitisone).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur mazāk nekā 120 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas līdz smilškrāsas, apaļas (7 × 2,3 mm), plakanas tabletes ar redzamiem gaiši dzelteniem līdz brūniem plankumiem, tabletēm vienā pusē ir marķējums “10”, otrā pusē – “L”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušo un pediatriko (jebkurā vecuma diapazonā) pacientu ārstēšana, kam ir apstiprināta iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas (HT-1) diagnoze, kombinācijā ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem diētā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Nitisinona terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HT-1 pacientu ārstēšanā.

#### Devas

Visu slimības genotipu ārstēšana ir jāuzsāk maksimāli agrīnā stadijā, kas palielina vispārējo izdzīvošanu un novērš tādu iespējamo blakusparādību rašanos kā aknu mazspēja, aknu vēzis un nieru slimība. Papildus nitisinona terapijai nepieciešama fenilalanīna un tirozīna samazināšana uzturā, kā arī jāseko aminoskābju līmenim plazmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamā sākotnējā deva pediatrikā un pieaugušo populācijā, lietojot iekšķīgi, ir 1 mg/kg ķermeņa masas. Nitisinona devas ir jānosaka individuāli. Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs.

#### *Devu pielāgošana*

Veicot regulāro novērošanu, ieteicams sekot sukcinilacetona līmenim urīnā, aknu darbības rādītājiem un alfa-fetoproteīna līmenim (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja mēnesi pēc nitisinona ārstēšanas kursa sākuma urīnā vēl joprojām ir atrodams sukcinilacetons, nitisinona deva ir jāpalielina līdz 1,5 mg/kg ķermeņa masas dienā. Iespējams, ka pēc visu bioloģisko parametru izvērtēšanas, dienas deva būs jāpalielina līdz 2 mg/kg ķermeņa masas dienā. Šī deva ir jāuzskata par maksimālo devu visiem

pacientiem. Ja bioķīmiskā iedarbība ir apmierinoša, deva ir jāpielāgo tikai atbilstoši ķermeņa masas pieaugumam.

Tomēr, papildus augstāk minētajiem testiem, terapijas uzsākšanas laikā, pārejot no devu lietošanas divas reizes dienā uz lietošanu reizi dienā vai arī pasliktināšanās gadījumā, var būt nepieciešams ciešāk sekot visiem pieejamajiem bioķīmiskajiem parametriem (t.i., sukcinilacetona līmenim plazmā, urīna 5-aminolevulinātam (ALA) un eritrocītu porfobilinogēna (PBG)-sintēzes aktivitātēm).

#### *Īpašas populācijas*

Nav speciālu ieteikumu par devām gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Ieteicamā deva mg/kg ķermeņa masas bērniem un pieaugušiem ir tāda pati.

Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs.

#### Lietošanas veids

Tabletes var lietot ar vai bez uztura. Tabletes nav piemērotas laušanai, lai iegūtu papildu stiprumu.

Pacientiem, kuriem ir nepieciešami papildu zāļu stiprumi (t. i., starp vairākām 10 mg tabletēm vai mazāki par 10 mg), ir pieejamas citas zāles ar mazāku stiprumu.

Pediātriskiem pacientiem, kuriem ir grūtības ar tablešu norīšanu, ir pieejamas citas zāļu formas.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Mātes, kas lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Tirozīna līmeņa kontrole plazmā

Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas ieteicama redzes pārbaude ar spraugas lampu. Pacientam, kam nitisinona terapijas laikā novērojami redzes traucējumi, nekavējoties nepieciešama oftalmologa konsultācija. Ir jāpārlicinās, ka šis pacients ievēro viņam noteikto diētu, un jānosaka tirozīna koncentrācija plazmā. Ja tirozīna līmenis plazmā pārsniedz 500 mikromol/l, ir nosakāma stingrāka tirozīna un fenilalanīna diēta. Tirozīna līmeņa plazmā samazināšanai nav ieteicams samazināt vai pārtraukt nitisinona lietošanu, jo metaboliskais defekts var izraisīt pacienta klīnisko rādītāju pasliktināšanos.

#### Aknu darbības kontrole

Regulāri veicama aknu darbības pārbaude, veicot aknu darbības testus un aknu vizualizāciju. Tāpat ieteicama ir alfa-fetoproteīna koncentrācijas serumā noteikšana. Alfa-fetoproteīna koncentrācija serumā var norādīt uz neatbilstošu ārstēšanu. Pacientiem ar paaugstinātu alfa-fetoproteīna daudzumu vai mezgliņu veidošanās pazīmēm aknās veicamas pārbaudes, lai izslēgtu ļaundabīgu veidojumu rašanos aknās.

#### Trombocītu un balto asins šūnu (BAŠ) skaita kontrole

Ieteicama regulāra trombocītu un balto asins šūnu skaita pārbaude, jo klīnisko pētījumu laikā novēroti daži atgriezeniskas trombocitopēnijas un leukopēnijas gadījumi.

Ārsta pārbaudes nepieciešams veikt reizi 6 mēnešos; blakusparādību gadījumā tiek rekomendēts saīsināt intervālus starp ārsta vizītēm.

### Laktoze

Pacienti ar retām iedzimtām galaktozes nepanesības problēmām, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes un galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Oficiāli pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti.

*In vitro* pētījumos noteikts, ka CYP 3A4 metabolizē nitisinonu, tāpēc, lietojot nitisinonu vienlaicīgi ar šī enzīma inducētājiem vai inhibitoriem, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, nitisinonam nevajadzētu nomākt CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 mediēto metabolismu.

Ar Nityr ir veikts pārtikas iedarbības pētījums. Pētījumā pierādīts, ka Nityr var lietot ar vai bez uztura, neietekmējot tā biopieejamību.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par nitisinona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Grūtniecības laikā nevajadzētu lietot Nityr, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar nitisinonu.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nitisinons izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši, ka nitisinona iedarbība caur pienu rada nelabvēlīgus pēcdzemdību efektus. Tādēļ mātes, kas lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nevar izslēgt risku zīdaiņim (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

### Fertilitāte

Nav datu par nitisinona ietekmi uz fertilitāti.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nityr maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar acīm (skatīt 4.8. apakšpunktu), var ietekmēt redzi. Ja redze ir ietekmēta, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr šis simptoms nav mazinājies.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Pēc savas iedarbības veida nitisinons paaugstina tirozīna līmeni visiem ar nitisinonu ārstētajiem pacientiem. Tāpēc tādas ar acīm saistītas nevēlamas blakusparādības kā konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs, kas saistītas ar paaugstinātu tirozīna līmeni, ir bieži novērotas. Citas bieži novērotas nevēlamas blakusparādības ietver trombocitopēniju, leukopēniju un granulocitopēniju. Eksfoliatīvu dermatītu novēro retāk.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, klasificējot pēc MedDRA orgānu sistēmas grupas un to absolūtā novērošanas biežuma, balstās uz klīniskā pētījuma un pāreģistrācijas lietošanas datiem. Biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

| MedDRA orgānu sistēma grupa              | Biežums    | Nevēlamā blakusparādība                                                |
|------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Bieži      | Trombocitopēnija, leikopēnija, granulocitopēnija                       |
|                                          | Retāk      | Leikocitoze                                                            |
| Acu bojājumi                             | Bieži      | Konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs |
|                                          | Retāk      | Blefarīts                                                              |
| Ādas un zemādas audu bojājumi            | Retāk      | Eksfoliatīvs dermatīts, eritematozi izsitumi, nieze                    |
| Izmeklējumi                              | Ļoti bieži | Paaugstināts tirozīna līmenis                                          |

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nitisinona terapija izraisa paaugstinātu tirozīna līmeni. Paaugstināts tirozīna līmenis saistīts ar tādām ar acīm saistītām nevēlamām blakusparādībām kā radzenes apduļķošanās un hiperkeratotiskie bojājumi. Tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem uzturā vajadzētu ierobežot ar šāda veida tirozinēmiju saistīto, toksicitāti, samazinot tirozīna līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos granulocitopēnija tikai retāk bija smaga ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ), un tā nebija saistīta ar infekcijām. Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja MeDRA orgānu sistēmu grupu "Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi", pārgāja, turpinot nitisinona terapiju.

### Pediatriskā populācija

Drošuma profils galvenokārt pamatots pediatrikajā populācijā, jo nitisinona terapija jāsāk, tiklīdz ir diagnosticēta iedzimta 1. tipa (HT-1) tirozinēmija. Klīnisko pētījumu un pāreģistrācijas dati neliecina, ka drošuma profils atšķiras dažādām pediatrikās populācijas apakšgrupām vai atšķiras no drošuma profila pieaugušajiem pacientiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nejauši norijot nitisinonu, cilvēkam, kas uzturā lieto pārtiku bez tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem, var paaugstināties tirozīna līmenis. Paaugstināts tirozīna līmenis var izraisīt acu, ādas un nervu sistēmas toksicitāti. Tirozīna un fenilalanīna ierobežošanai diētā vajadzētu samazināt toksicitāti, kas saistīta ar tirozinēmiju. Informācija par īpašu ārstēšanu pārdozēšanas gadījumā nav pieejama.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16A X04.

## Darbības mehānisms

Iedzimta 1.tipa (HT-1) tirozinēmijas bioķīmiskais defekts ir fumarilacetoacetāta hidrolīzes trūkums, kas ir pēdējais enzīms tirozīna katabolisma ceļā. Nitisinons ir konkurējošs 4-hidroksifenilpiruvāta dioksigenāzes inhibitors, enzīms, kas tirozīna katabolisma ceļā ir pirms fumarilacetoacetāta hidrolīzes. Nomācot normālo tirozīna katabolismu pacientiem ar HT-1, nitisinons novērš toksisko starpproduktu maleilacetoacetāta un fumarilacetoacetāta uzkrāšanos. Pacientiem ar HT-1 šie starpprodukti tiek pārvērsti toksiskajos sukcinilacetona un sukcinilacetoacetāta metabolītos. Sukcinilacetons nomāc porfirīna sintēzes ceļu, kas rada 5-aminolevulināta uzkrāšanos.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Nitisinona terapija normalizē porfirīna metabolismu ar normālu eritrocītu porfobilinogēna sintēzes aktivitāti un urīna 5-aminolevulinātu, samazinātu sukcinilacetona izdalīšanos urīnā, palielinātu tirozīna koncentrāciju plazmā un palielinātu fenolskābju izdalīšanos urīnā. Pēc klīnisko pētījumu datiem novērots, ka vairāk kā 90% pacientu sukcinilacetona daudzums urīnā bija normalizējies pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Ja nitisinona deva ir noteikta pareizi, sukcinilacetona nevajadzētu būt nosakāmos daudzumos ne urīnā, ne plazmā.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskais pētījums bija atklāts un nekontrolēts. Lietošanas biežums šajā pētījumā bija divas reizes dienā. Dzīvildzes varbūtība pēc 2, 4 un 6 gadus ilgas nitisinona terapijas ir apkopota tālāk tabulā.

| NTBC pētījums (N=250)   |        |        |        |
|-------------------------|--------|--------|--------|
| Vecums terapijas sākumā | 2 gadi | 4 gadi | 6 gadi |
| ≤ 2 mēneši              | 93%    | 93%    | 93%    |
| ≤ 6 mēneši              | 93%    | 93%    | 93%    |
| > 6 mēneši              | 96%    | 95%    | 95%    |
| Kopumā                  | 94%    | 94%    | 94%    |

Dati no pētījuma, kuru izmantoja kā vēsturiskās kontroles elementu (van Spronsen u.c., 1994), uzrādīja šādus dzīvildzes varbūtības datus.

| Vecums, kad parādījās simptomi | 1 gads | 2 gadi |
|--------------------------------|--------|--------|
| < 2 mēneši                     | 38%    | 29%    |
| > 2-6 mēneši                   | 74%    | 74%    |
| > 6 mēneši                     | 96%    | 96%    |

Tika atklāts, ka ārstēšana ar nitisinonu samazina aknu karcinomas (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rašanās iespēju, salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem par ārstēšanu tikai ar uztura ierobežojumiem. Tika atklāts, ka savlaicīgi uzsākot ārstēšanu, samazinās aknu karcinomas attīstības risks.

Šajā tabulā ir parādīta 2, 4 un 6 gadu varbūtība, ka nebūs HCC recidīva, lietojot nitisinona terapiju pacientiem, kuri terapijas sākumā bija 24 mēnešus veci vai jaunāki, un tiem, kuri terapijas sākumā bija vecāki par 24 mēnešiem.

| NTBC pētījums (N=250)                |                 |                 |                 |                 |                                                               |                  |                  |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                      | Pacientu skaits |                 |                 |                 | Varbūtība, ka nebūs HCC recidīva<br>(95% ticamības intervāls) |                  |                  |
|                                      | sākumā          | pēc<br>2 gadiem | pēc<br>4 gadiem | pēc<br>6 gadiem | pēc<br>2 gadiem                                               | pēc<br>4 gadiem  | pēc<br>6 gadiem  |
| Visi<br>pacienti                     | 250             | 155             | 86              | 15              | 98%<br>(95; 100)                                              | 94%<br>(90; 98)  | 91%<br>(81; 100) |
| Sākšanas<br>vecums<br>≤ 24<br>mēneši | 193             | 114             | 61              | 8               | 99%<br>(98; 100)                                              | 99%<br>(97; 100) | 99%<br>(94; 100) |
| Sākšanas<br>vecums<br>> 24<br>mēneši | 57              | 41              | 25              | 8               | 92%<br>(84; 100)                                              | 82%<br>(70; 95)  | 75%<br>(56; 95)  |

Starptautiskā izpētē par HT-1 pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar uztura ierobežojumiem, konstatēja, ka HCC diagnosticēja 18% no visiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem.

Pētījumu veica 19 pacientiem ar HT-1, lai novērtētu PK, efektivitāti un drošumu lietošanai reizi dienā, salīdzinot ar lietošanu divas reizes dienā. Klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamās blakusparādībās vai atšķirības citos drošuma novērtējumos starp lietošanu reizi dienā un divām reizēm dienā netika novērotas. Nevienam pacientam terapijas beigās pēc lietošanas reizi dienā nebija nosakāms sukcinilacetona (SA) līmenis. Pētījums norādīja, ka lietošana reizi dienā ir droša un efektīva visa vecuma pacientiem. Tomēr dati par lietošanu pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Oficiāli pētījumi, kas saistīti ar nitisinona absorbciju, izplatīšanos, metabolismu un elimināciju nav veikti.

Pēc Nityr tablešu (10 mg) vienas devas lietošanas 23 veseliem brīvprātīgajiem nitisinona terminālais eliminācijas pusperiods (mediāna) plazmā bija 59 stundas (41–74 stundu diapazonā).

Populācijas farmakokinētiskā analīze tika veikta 207 HT-1 pacientiem. Tika noteikts, ka klīrens un eliminācijas pusperiods attiecīgi ir 0,0956 l/kg ķermeņa masas un 52,1 stunda.

*In vitro* pētījumi, kuros izmantotas cilvēka aknu mikrosomas un cDNA-izteiktie P450 enzīmi, ir uzrādījuši ierobežotu ar CYP 3A4-pastarpinātu metabolismu.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nitisinona lietošana ir uzrādījusi embriofetālu toksicitāti pelēm un trušiem klīniski atbilstošās devās. Trušiem nitisinons veicināja ar devu saistītu malformāciju veidošanos (nabas trūci un iedzimtu vēdera priekšējās sienas spraugu), kad lietoja devu, kas 2,5-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (2 mg/kg/dienā).

Pirms un pēcdzemdību attīstības pētījumi ar pelēm uzrādīja statistiski nozīmīgi samazinātu mazuļa izdzīvošanu un mazuļu augšanu zīdīšanas periodā pie devām, kas attiecīgi 125 un 25-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, ar tendenci negatīvai ietekmei uz mazuļu izdzīvošanu, sākot no devas 5 mg/kg dienā. Žurkām ar pienu uzņemtais nitisinons izraisīja mazuļu vidējā svara samazināšanos un radzenes bojājumu veidošanos.

*In vitro* pētījumos netika novērotas mutagēniskas izmaiņas, bet tika novērota neliela klastogēna aktivitāte. *In vivo* pētījumos netika novērota genotoksicitāte (peļu mikrodotiņu tests un peļu aknu neplānots DNS sintēzes tests). Nitisinons neuzrādīja kancerogēnu potenciālu 26 nedēļu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēniskām pelēm (TgrasH2).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glicerīna dibehenāts  
Laktozes monohidrāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Uzglabāšanas laikā pacients drīkst uzglabāt pudeli pēc pirmās atvēršanas 2 mēnešu periodā, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna kvadrātiskas 75 ml pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu ar nodrošinājumu līdz pirmai atvēršanai. Katra pudele satur 60 tabletes. Katrā iepakojumā ir viena pudele.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1290/001



**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KĀRBA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nityr 10 mg tabletes  
nitisinone

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 10 mg nitisinona

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.  
Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši  
Atvēršanas datums:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1290/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nityr 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES UZLĪME**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Nityr 10 mg tabletes  
nitisinone  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBAS**

60 tabletes

**6. CITI**

Satur laktozi

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši

Atvēršanas datums:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.

CB2 1RR, Cambridge, UK



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

### Nityr 10 mg tabletes

nitisinone

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Nityr un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nityr lietošanas
3. Kā lietot Nityr
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nityr
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Nityr un kādam nolūkam tās lieto**

Nityr aktīvā viela ir nitisinons. Šīs zāles lieto retas slimības, ko sauc par iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju, ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

Šīs slimības gadījumā Jūsu organisms nav spējīgs pilnīgi sadalīt aminoskābi tirozīnu (aminoskābes ir mūsu olbaltumvielas veidojošās sastāvdaļas), veidojot kaitīgas vielas. Šīs vielas uzkrājas Jūsu organismā. Nityr bloķē tirozīna sadalīšanos, un kaitīgās vielas nerodas.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums ir jāievēro speciāla diēta, jo tirozīns saglabāsies Jūsu organismā. Šīs speciālās diētas pamatā ir zems tirozīna un fenilalanīna (citas aminoskābes) saturs.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Nityr lietošanas**

##### **Nelietojiet Nityr šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret nitisinonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Nebarojiet ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles, skatīt sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti".

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Nityr lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- ja Jums novērojams acu apsārtums vai citas ar acīm saistītas parādības. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Acu problēmas var liecināt par nepietiekamu diētas kontroli (skatīt 4.punktu).

Lai ārsts varētu pārbaudīt terapijas piemērotību un lai pārlicinātos, ka nav asins traucējumus radošu efektu, ārstēšanās laikā tiks ņemti asins paraugi.

Regulāri tiks pārbaudītas Jūsu aknas, jo slimība ietekmē aknas.

Ik pēc 6 mēnešiem Jūsu ārstam jāveic atkārtotas pārbaudes. Ja Jums rodas nevēlamas blakusparādības, ir ieteicams veikt atkārtotās pārbaudes biežāk.

### **Citas zāles un Nityr**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Nityr kopā ar uzturu**

Jūs varat lietot Nityr ar vai bez uztura visa ārstēšanas kursa laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Šo zāļu lietošanas drošums grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā nav izpētīts.

Lūdzu, sazinieties ar savu ārstu, ja plānojat grūtniecību. Grūtniecībai iestājoties, nekavējoties jāsaazinās ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, skatīt sadaļu “Nelietojiet Nityr šādos gadījumos”.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:**

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja Jums rodas nevēlamas blakusparādības, kas ietekmē redzi, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr Jūsu redze nav atgriezies normas robežās (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

### **Nityr satur laktoze**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Nityr**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana ar šīm zālēm ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze ārstēt pacientus ar šo slimību (iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju).

Ieteicamā kopējā dienas deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas, kas tiek lietota iekšķīgi. Ārsts devu Jums pielāgos individuāli.

Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs.

Pacientiem, kuriem ir problēmas ar veselu Nityr tablešu norīšanu, iesaka lietot alternatīvas nitisinona zāļu formas.

### **Ja esat lietojis Nityr vairāk kā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis šīs zāles vairāk kā vajadzētu, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Nityr**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis lietot devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot Nityr**

Ja Jums liekas, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nemainiet devas lielumu un nepārtrauciet ārstēšanās kursu, nesaskaņojot to ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat jebkādas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar acīm, nekavējoties informējiet par tām savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Nitisinona terapija paugstina tirozīna līmeni asinīs, kas var izraisīt ar acīm saistītus simptomus. Bieži novērotas ar acīm saistītas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ko izraisa paaugstināts tirozīna līmenis, ir acs iekaisums (konjunktivīts), radzenes apduļķošanās un radzenes iekaisums (keratīts), jutīgums pret gaismu (fotofobija), acu sāpes. Acu plakstiņu iekaisums (blefarīts) ir retāk novērota blakusparādība (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

#### Citas bieži novērotās blakusparādības

- Samazināts trombocītu (trombocitopēnija) un balto asins šūnu (leikopēnija) skaits, noteiktu balto asins šūnu nepietiekamība (granulocitopēnija).

#### Citas retāk novērotās blakusparādības

- Palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze).
- Nieve, ādas iekaisums (eksfoliatīvs dermatīts), izsitumi.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Nityr**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc attiecīgi “EXP” un “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pudeles atvēršanas zāles var uzglabāt 2 mēnešus, pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Nityr satur**

- Aktīvā viela ir nitisinons.  
Katra tablete satur 10 mg nitisinona.
- Citas sastāvdaļas ir glicerīna dibehenāts un laktozes monohidrāts (skatīt 2. punkta sadaļu ‘Nityr satur laktozi’).

### **Nityr ārējais izskats un iepakojums**

Baltas līdz smilškrāsas, apaļas, plakanas tabletes ar redzamiem gaiši dzelteniem līdz brūniem plankumiem, tabletēm vienā pusē ir marķējums “10”, otrā pusē – “L”. Tabletes ir iepakotas plastmasas kvadrātiskās pudelēs ar bērniem neatveramu, līdz pirmai atvēršanai nodrošinātu vāciņu. Katra pudele satur 60 tabletes. Katrā iepakojumā ir viena pudele.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
Lielbritānija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.