

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli ta' Nityr 10 mg

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' nitisinone.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha inqas minn 120 mg ta' lattozju (bħala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli ċatti bojod fil-beġ, tondi (7 x 2.3 mm), li jista' jkollhom tikek sofor ċari jew kannelli, immarkati "10" fuq naħa u "L" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (f'kull medda ta' età) b'dijanjozi kkonfermata ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) flimkien ma' restrizzjoni tad-dieta ta' tyrosine u phenylalanine.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b' nitisinone trid tinbeda u tiġi mmaniġġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti bl-HT-1.

#### Požoloġija

Il-kura tal-ġenotipi kollha tal-marda għandhom jinbdeu kmieni kemm jista' jkun biex iżidu s-sopravivenza totali u jevitaw kumplikazzjonijiet bħal insuffiċjenza tal-fwied, kanċer tal-fwied u mard renali. Kura aġġuntiva għall-kura b' nitisinone, dieta li hi nieqsa minn phenylalanine u tyrosine hi meħtieġa u għandha tiġi segwita b'monitoraġġ tal-amino acids tal-plażma (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Id-doża tal-bidu rakkomandata fil-popolazzjoni pedjatrika u adulta hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem li jingħataw mill-halq. Id-doża ta' nitisinone għandha tkun aġġustata individwalment. Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### *Aġġustament tad-doża*

Matul il-monitoraġġ regolari, ikun xieraq li tiċċekkja l-livelli ta' succinylacetone fl-awrina, il-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied u l-livelli ta' alpha-fetoprotein (ara sezzjoni 4.4). Jekk succinylacetone fl-awrina jkun jista' jiġi osservat wara xahar mill-bidu tal-kura b' nitisinone, id-doża ta' nitisinone għandha tiżdied għal 1.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum. Doża ta' 2 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum tista' tkun meħtieġa abbażi tal-evalwazzjoni tal-parametri bijokimiċi kollha. Din id-doża għandha tkun ikkunsidrata bħala d-doża massima għall-pazjenti kollha.

Jekk ir-rispons bijokimiku jkun sodisfaċenti, id-doża għandha tiġi aġġustata biss skont iż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Madankollu, flimkien mat-testijiet t'hawn fuq, matul il-bidu tat-terapija, aqleb minn dożaġġ ta' darbtejn kuljum għal darba kuljum jew jekk ikun hemm deterjorament, jista' jkun meħtieġ li ssegwi iktar mill-qrib il-parametri bijokimiċi kollha disponibbli (jiġifieri succinylacetone fil-plażma, 5-aminolevulinate (ALA) fl-awrina u l-attività ta' erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

Ma hemm ebda rakkomandazzjoni speċifika għad-doża għall-anzjani jew pazjenti li għandhom indeboliment renali jew epatiku.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ir-rakkomandazzjoni tad-doża f'piż tal-ġisem mg/kg hija l-istess fit-tfal u fl-adulti.

Madankollu, minhabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli ma jistgħux jinqas biex tizzied il-qawwa.

Il-pazjenti li jeħtieġu qawwiet addizzjonali (i.e. bejn multipli ta' 10 mg jew inqas minn 10 mg) jistgħu jiehdu prodotti mediċinali oħra b'qawwiet iktar baxxi.

Il-pazjenti pedjatriċi li għandhom diffikulta jibilgħu l-pilloli, jistgħu jirrikorru għall-forom oħra farmaċewtiċi.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ommijiet li jkunu qed jużaw nitisinone m'għandhomx iredgħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Monitoraġġ tal-livelli ta' tyrosine fil-plasma

Hu rakkomandat li jsir eżami slit-lamp tal-għajnejn qabel il-bidu tal-kura b' nitisinone. Pazjent li jkollu disturbi tal-viżta matul il-kura b' nitisinone għandu jiġi eżaminat minn oftalmologu mingħajr telf ta' żmien. Għandu jiġi stabbilit jekk il-pazjent hux qiegħed/qiegħda jsegwi/issegwi l-kors tad-dieta, u għandha titkejjel il-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma. Dieta iktar ristretta ta' tyrosine u phenylalanine għandha tiġi implimentata fil-każ li l-livell ta' tyrosine fil-plażma jkun iktar minn 500 micromol/L. Mhux rakkomandat li tbaxxi l-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma bit-tnaqqis jew bit-twaqqif ta' nitisinone, għax id-difett metaboliku jista' jirriżulta f'deterjorament tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

#### Monitoraġġ tal-fwied

Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata regolarment permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bl-immagna tal-fwied. Hu rakkomandat ukoll li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' alpha-fetoprotein fis-serum. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' alpha-fetoprotein fis-serum tista' tkun sinjal ta' kura inadegwata. Pazjenti li jkollhom alpha-fetoprotein li tkun qed tizzied jew sinjali ta' għoqiedi fil-fwied għandhom dejjem ikunu evalwati għal malinni tal-fwied.

#### Monitoraġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demem (white blood cell - WBC)

Hu rakkomandat li l-għadd tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demem jiġi mmonitorjat regolarment, minhabba li ġew osservati xi ftit każijiet ta' tromboċitopenja u lewkopenja reversibbli matul l-evalwazzjoni klinika.

Viżti ta' monitoraġġ għandhom jitwettqu kull 6 xhur; intervalli iqsar bejn il-viżti huma rakkomandati f'każ ta' avvenimenti avversi.

#### Lattożju

Pazjenti li jsofru minn problemi ereditarji rari ta' intolleranza tal-galattożju, defiċjenza totali ta' lattożju jew assorbiment ħazin ta' glukozju-galattożju ma għandhomx jiehdu dal-prodott mediċinali.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni ma' mediċini jew affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.

Nitisinone jiġi metabolizzat *in vitro* minn CYP 3A4 u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża meta nitisinone jingħata flimkien ma' inibituri jew *inducers* ta' din l-enzima.

Ibbażat fuq studji *in vitro*, nitisinone mhux mistenni li jinibixxi metabolizmu medjat ta' CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4.

Sar studju fuq l-effett tal-ikel b'Nityr. L-istudju wera li Nityr jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojg mingħajr ma tiġi affettwata l-bijodisponibilità tiegħu.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Tqala

M'hemmx informazzjoni adegwata mill-uzu ta' nitisinone f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. NITYR m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b' nitisinone minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk nitisinone jiġi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew effetti avversi wara t-twelid permezz tal-espożizzjoni ta' nitisinone fil-halib. Għalhekk, ommijiet li jkunu qed jiehdu nitisinone m'għandhomx ireddgħu, għax ir-riskju lit-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

#### Fertilità

M'hemm ebda dejta dwar nitisinone li taffettwa l-fertilità.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Nityr għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi li jinvolvu l-ghajnejn (ara sezzjoni 4.8) jistgħu jaffettwaw il-vista. Jekk il-vista tiġi affettwata, il-pazjent m'għandux isuq jew ihaddem magni sakemm l-avveniment ikun għadda.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Permezz tal-mod ta' azzjoni tiegħu, nitisinone jżid il-livelli ta' tyrosine fil-pazjenti ikkurati b' nitisinone kollha. Għalhekk, huma komuni reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija, u uġiġh fl-ghajnejn, relatati ma' livelli ta' tyrosine elevati. Reazzjonijiet avversi komuni oħra jinkludu tromboċitopenja, lewkopenja, u granulocitopenja. Tista' ssehh dermatite bil-qxur b'mod mhux komuni.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza assoluta, huma bbażati fuq dejta minn prova klinika u wara l-użu għat-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza hija definita bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Effett Mhux Mixtieq</b>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenja, lewkopenja, granuloċitopenija
	Mhux komuni	Lewkoċitosi
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija, ugiġh fl-ghajnejn
	Mhux komuni	Blefarite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Dermatite bil-qxur, raxx eritematuż, hakk
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Livelli ta' tyrosine elevati

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Il-kura b'нитисиноне twassal għal livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu marbuta ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal eż. opaċitajiet tal-kornea u lezzjonijiet iperkeratotici. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossicità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija billi jitnaqqsu l-livelli ta' tyrosine (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji klinici, granuloċitopenija rarament kienet severa ( $< 0.5 \times 10^9/L$ ) u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet. Ir-reazzjonijiet avversi li jaffettwaw id- 'Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika' tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA naqsu matul kura kontinwata b'нитисиноне.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà huwa prinċipalment ibbażat fuq il-popolazzjoni pedjatrika peress li l-kura b'нитисиноне għandha tinbeda malli tiġi stabbilita d-dijanjozi ta' tirosinemia ereditarja tat-tip 1 (HT-1). Minn studju kliniku u dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq m'hemm ebda indikazzjoni li l-profil tas-sigurtà huwa different f' subsettijiet differenti ta' popolazzjoni pedjatrika jew differenti mill-profil tas-sigurtà f' pazjenti adulti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ li individwi li qegħdin fuq dieti normali, li mhumiex ristretti għal tyrosine u phenylalanine, jibilgħu nitisinone b' mod aċċidentali, dan ser jirrizulta f'livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu assoċjati ma' tossicità tal-ghajnejn, tal-ġilda, u tas-sistema nervuża. Ir-restrizzjoni ta'

tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija. L-ebda tagħrif dwar il-kura speċifika ta' doża eċċessiva ma huwa disponibbli.

## 5 PROPRJETAJIET FARMAKODINAĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Kodiċi ATC: A16A X04.

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Id-difett bijokimiku fit-tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) hu defiċjenza ta' fumarylacetoacetate hydrolase, li hu l-enzima finali tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone hu inibitur kompetittiv ta' 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, enzima li għandha preċedenza fuq fumarylacetoacetate hydrolase fil-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Billi jinibixxi l-katabolizmu normali ta' tyrosine f'pazjenti b'HT-1, nitisinone jevita l-akkumulazzjoni tal-intermedji tossiċi maleylacetoacetate u fumarylacetoacetate. F'pazjenti b'HT-1, dawn l-intermedji jinbidlu għal metaboliti tossiċi succinylacetone u succinylacetoacetate. Succinylacetone jinibixxi s-sintesi tal-passaġġ ta' porphyrin li jwassal għall-akkumulazzjoni ta' 5-aminolevulinate.

#### Effetti farmakodinamiċi

Il-kura b' nitisinone twassal għal metabolizmu normalizzat ta' porphyrin bl-attività ta' erythrocyte synthase ta' porphobilinogen normali u 5 aminolevulinate fl-awrina, tnaqqis fit-tneħħija fl-awrina ta' succinylacetone, zieda fil-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma u zieda fit-tneħħija fl-awrina tal-phenolic acids. Dejta disponibbli minn studju kliniku tindika li iktar minn 90% ta' succinylacetone fl-awrina tal-pazjenti kien normalizzat matul l-ewwel gimgħa tal-kura. Succinylacetone m'għandux ikun osservat fl-awrina jew fil-plażma meta d-doża ta' nitisinone tkun agġustata kif suppost.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju kliniċi kien open-label u mhux ikkontrollat. Il-frekwenza tad-dożaġġ fl-istudju kienet darbtejn kuljum. Probabbiltajiet tas-sopravivenza wara sentejn, 4 u 6 snin ta' kura b' nitisinone huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taht.

Studju NTBC (N=250)			
Età fil-bidu tal-kura	Sentejn	4 snin	6 snin
≤ xahrejn	93%	93%	93%
≤ 6 xhur	93%	93%	93%
> 6 xhur	96%	95%	95%
Globalment	94%	94%	94%

Dejta minn studju użata bhala kontroll storiku (van Spronsen et al., 1994) uriet il-probabbiltà ta' sopravivenza li ġejja.

Età fil-bidu tas-sintomi	Sena	Sentejn
< xahrejn	38%	29%
> 2-6 xhur	74%	74%
> 6 xhur	96%	96%

Instab ukoll li l-kura b' nitisinone irriżultat f'riskju mnaqqas għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari (*hepatocellular carcinoma*, HCC) meta mqabbla mad-dejta storika dwar il-kura bir-restrizzjoni tad-dieta wahidha. Instab li l-bidu bikri tal-kura rriżulta f'riskju mnaqqas addizzjonali għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari.

Il-probabbiltà tal-ebda okkorrenza ta' HCC wara sentejn, 4 u 6 snin matul il-kura b' nitisinone għal pazjenti b'età ta' 24 xahar jew inqas fil-bidu tal-kura u għal dawg b'età ta' aktar minn 24 xahar fil-bidu tal-kura, qed tintwera fit-tabella li ġejja:

Studju NTBC (N=250)							
	Numru ta' pazjenti fil-/wara				Probabbiltà ta' ebda HCC (intervall ta' kunfidenza ta' 95%) wara		
	bidu	sentejn	4 snin	6 snin	sentejn	4 snin	6 snin
Il-pazjenti kollha	250	155	86	15	98% (95; 100)	94 (90; 98)	91 (81; 100)
Età fil-bidu ≤ 24 xahar	193	114	61	8	99% (98; 100)	99 (97; 100)	99 (94; 100)
Età fil-bidu > 24 xahar	57	41	25	8	92% (84; 100)	82 (70; 95)	75 (56; 95)

Fi stharrig internazzjonali ta' pazjenti b'HT 1 fuq kura ta' restrizzjoni tad-dieta wahedha, instab li HCC kienet giet iddijanostikata fi 18% tal-pazjenti kollha li kellhom sentejn u aktar.

Twettaq studju fuq 19-il pazjent b'HT-1 biex jevalwa l-PK, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dożaġġ mogħti darba kuljum imqabbel ma' dożaġġ mogħti darbtejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament importanti fl-AEs jew f'evalwazzjonijiet oħrajn tas-sigurtà bejn dożaġġ ta' darba kuljum u dak ta' darbtejn kuljum. L-ebda pazjent ma kellu livelli ta' succinylacetone (SA) li setgħu jiġu osservati fl-aħħar tal-perjodu ta' kura ta' darba kuljum. L-istudju jindika li l-għoti ta' darba kuljum hu sigur u effikaċi fl-etajiet kollha tal-pazjenti. Madankollu, id-dejta hi limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ma sarux studji formali dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu u l-eliminazzjoni b'нитisinone. Fi 23 volontier f'saħħtu, wara l-għoti ta' doża wahda tal-pilloli Nitry (10 mg) il-half-life terminali (medjan) ta' nitisinone fil-plażma kien ta' 59 siegħa (ivarja minn 41 għal 74 siegħa).

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet fuq grupp ta' 207 pazjenti li kellhom l-HT-1. It-tneħħija u l-half-life ġew stabbiliti li huma 0.0956 Litri /kg ta' piż tal-ġisem / kuljum u 52.1 sigħat rispettivament.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman u enzimi cDNA-expressed P450 urew metabolizmu limitat medjat minn CYP 3A4.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nitisinone wera tossiċità embriju-fetali fil-ġrieden u fil-fniek f'livelli tad-doża li kienu klinikament rilevanti. Fil-fniek, nitisinone ikkaġuna żieda fil-malformazzjonijiet relatati mad-doża (ernja umbilicali u gastrokizi) minn livell ta' doża 2.5 darbiet oghla mill-massimu rakkomandat fil-bniedem (2 mg/kg/kuljum).

Studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wera sopravivenza u t-tkabbir tal-frieħ matul il-perjodu tal-ftim, li kienu mnaqqsa b'mod statistikament sinifikanti f'livelli ta' doża 125 u 25 darba oghla, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, b'tendenza lejn effett negattiv tas-sopravivenza tal-frieħ li jibda mid-doża ta' 5 mg/kg/kuljum. Fil-firien, l-espozizzjoni permezz tal-halib irrizultat f'medja mnaqqsa tal-piż tal-frieħ u lezjonijiet tal-kornea.

L-ebda attività mutagenika ma giet osservata, iżda attività klastoġenika dgħajfa giet osservata fi studji *in vitro*. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ġenotossiċità *in vivo* (fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden u fl-assaġġ tas-sintezi mhux skedata tad-DNA tal-fwied tal-ġrieden). Nitisinone ma weriex potenzjal karċinoġeniku fi studju li dam 26 ġimgha dwar riskju ta' kanċer fi ġrieden transġeniċi (TgrasH2).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Glycerol dibehenate  
Lattożju monoidrat

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

Matul iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali, il-pazjent jista' jahżen il-flixxun wara li jifthu għal mhux iktar minn xahrejn , u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dal-prodott mediċinali ma jehtieġx kondizzjonijiet ta' temperatura speċjali meta jinħażen. Aħżnu fil-flixxun originali biex tippoteġi mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet tal-ħażna wara li jinfetħ għall-ewwel darba, ara taqsima 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Il-fliexken kwadri ta' HDPE 75 mL jigu b' sigill ta' polipropilene (PP) li jimmarka jekk il-flixxun infetħ digà u huwa reżistenti għall-ftuħ mit-tfal. Kull flixxun fih 60 pillola. Kull kartuna fiha flixxun wiehed.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
Ir-Renju Unit

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1290/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**



Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Central Pharma (Contract Packing) Limited  
Caxton Road  
Elms Industrial Estate  
Bedford  
Bedfordshire  
MK41 0XZ  
Ir-Renju Unit

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Nityr 10 mg  
nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 10 mg ta' nitisinone

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattozju, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-flixxun originali biex tippoteġi mid-dawl.  
Id-dewmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali - xahrejn  
Data tal-ftuħ:

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary's Lane, CB2 1RR, Cambridge,  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1290/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nityr 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Pilloli Nityr 10 mg  
Nitisinone  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM JEW UNITÀ**

60 pillola

**6. OHRAJN**

Fih il-lattożju  
Ahżen fil-flixkun oriġinali biex tiproteġi mid-dawl  
Dewmien taż-żmien wara li jinfetħ l-ewwel darba – xahrejn  
Data tal-ftuħ:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
CB2 1RR, Cambridge, UK



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Pilloli Nityr 10 mg nitisinone

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu **Nityr** u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu **Nityr**
3. Kif għandek tiehu **Nityr**
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen **Nityr**
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu **NITYR** u għal xiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' **Nityr** hija nitisinone. Din il-mediċina tintuża għall-kura ta' marda rari msejha tirosinemija ereditarja tip 1 fl- adulti, adolexxenti u fit-tfal.

F'din il-marda, gismek ma jkunx kapaċi jkisser kompletament l-amino acid tyrosine (amino acids huma blokko tal-bini tal-proteini tagħna), b'hekk jiffurma sustanzi ta' ħsara. Dawn is-sustanzi jakkumulaw f'gismek. **Nityr** jimblokka t-tkissir ta' tyrosine u s-sustanzi li jagħmlu l-ħsara ma jiffurmawx.

Għandek issegwi dieta speċjali meta tkun qed tiehu din il-mediċina, għax tyrosine jibqa' f'gismek. Din id-dieta speċjali hija bbażata fuq kontenut baxx ta' tyrosine u ta' phenylalanine (amino acidu ieħor).

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu **Nityr**

##### Tihux **Nityr**

- jekk inti allergiku/a għal nitisinone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, ara s- sezzjoni "Tqala u treddigh".

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu **Nityr**,

- jekk ikollok għajnejk ħomor jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' effett fuq l-għajnejn. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal eżami tal-għajnejn. Problemi ta' għajnejn, ara sezzjoni 4, jistgħu jkunu sinjal ta' kontroll inadegwat tad-dieta.

Matul il-kura, sejrjn jittiehdulek kampjuni tad-demmm sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk il-kura hijiex adegwata u biex jaċċerta ruħu li m'hemm l-ebda effett sekondarju possibbli li jkun qed jikkawża disturbi tad-demmm.

Il-fwied tiegħek ser ikun iċċekkjat f'intervalli regolari, għax il-marda taffettwa l-fwied.

It-tabib tieghek għandu jagħmillek żjara ta' segwitu kull 6 xhur. Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji, huma rakkomandati intervalli iqsar.

### **Mediċini ohra u Nityr**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

### **Nityr mal-ikel**

Nityr jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojtt tul il-kors tal-kura tieghek.

### **Tqala u treddigh**

Is-sigurtà ta' din il-mediċina ma gietx studjata f'nisa tqal u f'nisa li jkun qegħdin ireddghu.

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Jekk toħroġ tqila, għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament.

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, ara s- sezzjoni "Tihux Nityr".

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina għandha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk tesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vistai, ssuqx u thaddimx magni, sakemm il-vista terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

### **Nityr fih lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

## **3. Kif għandek tiehu Nityr**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir ezatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Il-kura b'din il-mediċina għandha tinbeda u tiġi mmaniġġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-marda (tirosinemia ereditarja tat-tip HT-1).

Id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' 1 mg/kg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija mill-halq. It-tabib tieghek sejjer jaġġustalek id-doża individwalment.

Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minhabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Il-pazjenti li għandhom problem biex jibilgħu l-pilloli ta' Nityr huma rakkomandati jiehdu formulazzjonijiet alternattivi ta' nitisinone.

### **Jekk tiehu Nityr aktar milli support**

Jekk hadt aktar milli support minn din il-mediċina, inti għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek mill-iktar fis possibbli.

### **Jekk tinsa tiehu Nityr**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

### **Jekk tieqaf tiehu Nityr**

Jekk għandek l-impressjoni li l-mediċina mhijiex qiegħda taħdem kif support, kellek lit-tabib tieghek. La għandek tibdel id-doża u lanqas twaqqaf il-kura mingħajr ma titkellem mat-tabib tieghek qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji relatati mal-ghajnejn, kellem lit-tabib tieghek minnufih ghal ezami tal-ghajnejn. Kura b'нитисинone twassal ghal livelli oghla ta' tyrosine fid-demm li jistghu jikkawzaw sintomi relatati mal-ghajnejn. Effetti sekondarji komuni relatati mal-ghajnejn (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) kkawzati minn livelli ta' tyrosine oghla huma infjammazzjoni fl-ghajn (konguntivite), opacita u infjammazzjoni fil-kornea (keratite), sensitivita ghad-dawl (fotofobija) u ugigh fl-ghajnejn. Infjammazzjoni tal-kappell tal-ghajn (blefarite) huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

##### Effetti sekondarji komuni ohra

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets (tromboцитopenja) u celloli bojod tad-demm (lewkopenja), nuqqas ta' certi celloli bojod tad-demm (granuloцитopenja).

##### Effetti sekondarji mhux komuni ohra

- zieda fin-numru ta' celloli bojod tad-demm (lewkoцитosi),
- hakk (prurite), infjammazzjoni tal-gilda (dermatite sfoljattiva), raxx.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif tahzen Nityr

Zomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-flixxun u fuq il-kaxxa tal-kartun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Dil-medicina ma tirrikjedix xi kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali.

Ahzen fil-flixxun originali biex tipprotegi mid-dawl.

Ladarba jinfetah il-flixxun, il-medicina tista' tinħazen ghal perjodu ta' xahrejn, fejn imbagħad wara trid tintrema'.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadexx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

#### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

##### **X'fih Nityr**

- Is-sustanza attiva hi nitisinone.
- Kull pillola fiha 10 mg nitisinone.
- L-ingredjenti l-ohra huma l-glycerol dibehenate, u l-lattozju monoidrat (ara taqsima 2 taht 'Nityr fih il-lattozju').

**Kif jidher Nityr u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli ċatti huma bojod fil-beg, tondi, u jista' jkollhom tikek sofor ċari u kannella mmarkati b'“L” fuq naħa u “10” fuq in-naħa l-oħra.

Il-fliexken kwadri jiġu b'siġill li jimmarka jekk il-fliexkun infetaħx diġà u huwa rezistenti għall-ftuħ mit-tfal. Kull fliexkun fih 60 pillola. Kull kartuna fiha fliexkun wiehed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
UK

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.