

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nityr 10 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 10 mg nitisinon.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat minder dan 120 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Witte tot beige, ronde (7 x 2,3 mm), platte tabletten die lichtgele tot bruine spikkels kunnen vertonen, met de markering "10" op de ene kant en "L" op de andere kant.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van volwassen en pediatrie (in elk leeftijdsbereik) patiënten met bevestigde diagnose van erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) in combinatie met beperking van tyrosine en fenylalanine in de voeding.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De nitisinonbehandeling moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van HT-1 patiënten.

#### Dosering

Behandeling van alle genotypes van de ziekte dient zo vroeg mogelijk te worden gestart om de algehele overlevingskans te vergroten en complicaties zoals leverinsufficiëntie, leverkanker en nieraandoeningen te vermijden. Naast de nitisinonbehandeling is een dieet nodig arm aan fenylalanine en tyrosine en dit moet worden gevolgd door de controle van plasma aminozuren (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De aanbevolen startdosis bij de pediatrie en volwassen populatie is 1 mg/kg lichaamsgewicht die oraal wordt toegediend. De dosis nitisinon dient individueel te worden aangepast. Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

#### *Aanpassen van de dosering*

Tijdens normale monitoring, is het gebruikelijk urine succinylaceton, leverfunctietests en alfa-fetoproteïneniveaus (zie rubriek 4.4) te controleren. Als urine succinylaceton een maand na de aanvang van de nitisinonbehandeling nog steeds wordt waargenomen, moet de nitisinondosis worden verhoogd tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan

nodig zijn op basis van de evaluatie van alle biochemische parameters. Deze dosering moet worden beschouwd als de maximale dosering voor alle patiënten.

Als de biochemische reactie bevredigend is, moet de dosering alleen worden aangepast aan het toegenomen lichaamsgewicht.

Tijdens de aanvang van de therapie, na overschakeling van een tweemaaldaagse dosering naar een eenmaaldaagse dosering of als er een verslechtering optreedt, kan het echter naast bovenstaande tests nodig zijn om alle beschikbare biochemische parameters scherper te bewaken (d.w.z. plasma succinylaceton, urine 5-aminolevulinaat (ALA) en erythrocyte porfobilinogeen (PBG)-synthase-activiteit).

#### *Speciale populaties*

Er zijn geen specifieke dosisaanbevelingen voor oudere patiënten of voor patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

#### *Pediatrische patiënten*

De dosisaanbeveling in mg/kg lichaamsgewicht is hetzelfde voor kinderen en volwassenen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

#### Wijze van toediening

De tabletten kunnen al dan niet met voedsel worden ingenomen. De tabletten zijn niet geschikt om te breken voor het maken van aanvullende sterkten.

Voor patiënten die aanvullende sterkten nodig hebben (d.w.z. tussen meervouden van 10 mg of minder dan 10 mg) zijn andere geneesmiddelen met geringere sterkten verkrijgbaar.

Voor pediatrische patiënten die moeilijk tabletten kunnen doorslikken zijn andere farmaceutische vormen verkrijgbaar.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Moeders die nitisonon nemen moeten geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Controle van plasma tyrosineniveaus

Geadviseerd wordt een spleetlamponderzoek van de ogen uit te voeren voor de aanvang van de nitisononbehandeling. Een patiënt die zichtstoornissen vertoont tijdens de behandeling met nitisonon moet onverwijld door een oogarts worden onderzocht. Vastgesteld dient te worden dat de patiënt zich houdt aan zijn/haar dieetvoorschrift en de plasma tyrosine concentratie dient te worden gemeten. Er dient een beperkter tyrosine en fenylalanine dieet te worden voorgeschreven als het plasma tyrosine niveau boven 500 micromol/l ligt. Geadviseerd wordt om de plasma tyrosine concentratie niet te verlagen door vermindering of stopzetting van nitisonon, omdat het metabole defect kan resulteren in een verslechtering van de klinische toestand van de patiënt.

#### Controle van de lever

De leverfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd via leverfunctietests en lever beeldvorming. Geadviseerd wordt ook de serum alfa-fetoproteïneconcentraties te controleren. Een verhoging van de serum alfa-fetoproteïneconcentratie kan een teken zijn van een inadequate behandeling. Patiënten met

toenemende alfa-fetoproteïne of tekenen van knobbeltjes in de lever moeten altijd worden geëvalueerd op hepatische maligniteit.

#### Controle van bloedplaatjes en witte bloedcellen (WBC)

Geadviseerd wordt om het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen regelmatig te controleren, omdat enkele gevallen van reversibele trombocytopenie en leukopenie zijn waargenomen tijdens klinische evaluatie.

Klinische en biologische opvolging van de patiënten dient iedere 6 maanden uitgevoerd te worden. In geval van neveneffecten zijn kortere intervallen tussen iedere patiëntenopvolging aanbevolen.

#### Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen formele interactie onderzoeken uitgevoerd met andere geneesmiddelen.

Nitisinon wordt *in vitro* gemetaboliseerd door CYP 3A4 en daarom kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn als nitisinon gelijktijdig wordt toegediend met remmers of activators van dit enzym.

Op basis van *in vitro* onderzoeken, wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op de stofwisseling van CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4.

Een voedingseffectstudie is uitgevoerd met Nityr. In de studie is aangetoond dat Nityr al dan niet met voedsel kan worden toegediend zonder gevolgen voor de biologische beschikbaarheid ervan.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nitisinon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Nityr mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nitisinon noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of nitisinon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dierstudies zijn schadelijke postnatale effecten gebleken via blootstelling aan nitisinon in melk. Daarom moeten moeders die nitisinon gebruiken geen borstvoeding geven omdat een risico voor de zuigeling niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.3 en 5.3).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een nadelige invloed van nitisinon op de vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Nityr heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen met betrekking tot de ogen (zie rubriek 4.8) kunnen het gezichtsvermogen beïnvloeden. Als het gezichtsvermogen wordt beïnvloed, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines gebruiken totdat het voorval verdwenen is.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Door zijn werkingsmodus verhoogt nitisinon de tyrosineniveaus bij alle met nitisinon behandelde patiënten. Bijwerkingen die verband houden met het oog, zoals oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie en oogpijn, die in verband staan met verhoogde tyrosineniveaus, komen daardoor vaak voor. Andere vaak voorkomende bijwerkingen omvatten trombocytopenie, leukopenie en granulocytopenie. Exfoliatieve dermatitis kan soms optreden.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die hieronder worden opgesomd naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en absolute frequentie, zijn gebaseerd op gegevens van een klinisch onderzoek en het gebruik nadat het medicijn op de markt was gebracht. Frequentie wordt omschreven als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Soms	Leukocytose
Oogaandoeningen	Vaak	Oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie, oogpijn
	Soms	Blefaritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Exfoliatieve dermatitis, erythemateuze huiduitslag, jeuk
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde tyrosineniveaus

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een nitisinonbehandeling leidt tot verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde niveaus tyrosine zijn in verband gebracht met ooggerelateerde bijwerkingen, zoals bijv. corneatroebeling en hyperkeratotische laesies. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het dieet moet de toxiciteit die verband houdt met dit type tyrosinemie door verlaging van de tyrosineniveaus beperken (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken was granulocytopenie alleen in soms voorkomende gevallen ernstig ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en hield geen verband met infecties. Bijwerkingen die van invloed zijn op de MedDRA-systeem/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' namen tijdens de voortgezette nitisinonbehandeling af.

### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel is hoofdzakelijk gebaseerd op pediatrische patiënten omdat de nitisinonbehandeling gestart moet worden zo gauw de diagnose erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is vastgesteld. Uit klinisch onderzoek en gegevens nadat het middel op de markt was gebracht, blijken er geen indicaties te zijn dat het veiligheidsprofiel verschillend is in de verschillende subgroepen van pediatrische patiënten of verschilt van het veiligheidsprofiel van volwassen patiënten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Accidentele inname van nitisinon door mensen met een normaal voedingspatroon zonder beperking voor tyrosine en fenylalanine, resulteert in verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde tyrosineniveaus zijn in verband gebracht met toxiciteit voor ogen, huid en het zenuwstelsel. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het voedingspatroon moet toxiciteit in verband met dit type tyrosinemie beperken. Er is geen informatie beschikbaar over specifieke behandeling van overdosis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige maagdarmkanaal- en metabolismedproducten, Diverse maagdarmkanaal- en metabolismedproducten. ATC-code: A16A X04.

#### Werkingsmechanisme

Het biochemisch defect in erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is een deficiëntie aan fumarylacetoacetaathydrolyase, dat het eindenzym is van de tyrosine katabole weg. Nitisinon is een competitieve remmer van 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxigenase, een enzym dat voorafgaat aan fumarylacetoacetaathydrolyase in de tyrosine katabole weg. Door het normale katabolisme van tyrosine in patiënten met HT-1 te remmen, voorkomt nitisinon de accumulatie van de toxische metabolieten maleylacetoacetaat en fumarylacetoacetaat. Bij patiënten met HT-1, worden deze metabolieten omgevormd tot de toxische metabolieten succinylaceton en succinylacetoacetaat. Succinylaceton remt de porfyriene synthese weg die leidt tot de accumulatie van 5-aminolevulinaat.

#### Farmacodynamische effecten

Nitisinonbehandeling leidt tot genormaliseerd porfyriene metabolisme met normale erythrocyt porfobilinogeensynthese-activiteit en urine 5-aminolevulinaat, verminderde urine uitscheiding van succinylaceton, verhoogde plasma tyrosineconcentratie en verhoogde urine uitscheiding van fenolzuren. Beschikbare gegevens van een klinisch onderzoek geven aan dat in meer dan 90% van de patiënten urine succinylaceton werd genormaliseerd tijdens de eerste week van behandeling. Succinylaceton mag niet detecteerbaar zijn in urine of plasma als de nitisinon dosis op de juiste wijze is ingesteld.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische onderzoek was een *open-label* onderzoek zonder controlegroep. De frequentie van dosering tijdens het onderzoek was tweemaal daags. De overlevingskans na een behandeling van 2, 4 en 6 jaar met nitisinon wordt in de tabel hieronder samengevat.

NTBC-onderzoek (N=250)			
Leeftijd bij aanvang van de behandeling	2 jaar	4 jaar	6 jaar
≤ 2 maanden	93%	93%	93%
≤ 6 maanden	93%	93%	93%
> 6 maanden	96%	95%	95%
Totaal	94%	94%	94%

Uit de gegevens van een onderzoek dat als historisch controle-onderzoek werd gebruikt (van Spronsen *et al.*, 1994), is de volgende overlevingskans aangetoond.

Leeftijd wanneer de symptomen voor het eerst optraden	1 jaar	2 jaar
< 2 maanden	38%	29%
> 2-6 maanden	74%	74%
> 6 maanden	96%	96%

Men constateerde dat behandeling met nitisinon resulteerde in een verminderd risico op het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom vergeleken met historische gegevens over behandeling met alleen dieetbeperking. Geconstateerd werd dat een vroege start van de behandeling een verdere risicoverlaging opleverde voor het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom.

De waarschijnlijkheid dat na 2, 4 en 6 jaar geen HCC optreedt tijdens behandeling met nitisinon voor patiënten die bij aanvang van de behandeling 24 maanden of jonger zijn en voor diegenen die bij aanvang van de behandeling ouder zijn dan 24 maanden, wordt in de tabel hieronder gegeven:

NTBC-onderzoek (N=250)							
	Aantal patiënten				Waarschijnlijkheid dat HCC niet optreedt (95% betrouwbaarheidsinterval)		
	Bij aanvang	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar
Alle patiënten	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Leeftijd bij aanvang ≤ 24 maanden	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Leeftijd bij aanvang > 24 maanden	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In een internationale enquête bij patiënten met HT-1 die in behandeling zijn met alleen dieetbeperking werd geconstateerd dat HCC werd gediagnosticeerd bij 18% van alle patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Bij 19 patiënten met HT-1 werd een onderzoek uitgevoerd ter evaluatie van de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van eenmaaldaagse dosering vergeleken met tweemaaldaagse dosering. Er waren geen klinisch belangrijke verschillen in bijwerkingen of andere veiligheidsevaluaties tussen eenmaaldaagse en tweemaaldaagse dosering. Geen enkele patiënt had detecteerbare waarden voor succinylaceton (SA) aan het einde van de eenmaaldaagse behandelingsperiode. Het onderzoek duidt erop dat eenmaaldaagse toediening veilig en doeltreffend is voor patiënten van alle leeftijden. Gegevens zijn echter beperkt bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen formele onderzoeken naar absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie verricht met nitisinon. Na toediening van een enkele dosis Nityr-tabletten (10 mg) aan 23 gezonde vrijwilligers was de uiteindelijke halfwaardetijd (mediaan) van nitisinon in plasma 59 uur (lopend van 41 tot 74 uur).

Een populatiefarmacokinetische analyse is uitgevoerd op een groep van 207 HT-1 patiënten. De klaring en halfwaardetijd werden bepaald op respectievelijk 0,0956 l/kg lichaamsgewicht/dag en 52,1 uur.

*In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen en cDNA in P450 enzymen hebben een beperkte invloed op de stofwisseling van CYP 3A4 te zien gegeven.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Nitisinon heeft embryofetale toxiciteit aangetoond bij muis en konijn in klinisch relevante doseringsniveaus. Bij het konijn, gaf nitisinon een dosisgerelateerde toename te zien in misvormingen (hernia umbilicalis en fissura abdominalis) van een doseringsniveau, 2,5-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis (2 mg/kg/dag).

Een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij de muis gaf een statistisch significante verminderde overlevingskans en groei van de jongen te zien tijdens de speenperiode bij doseringsniveaus van respectievelijk 125- en 25-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis, met een trend naar een negatief effect op de overlevingskans van de jongen, dat begint vanaf een dosis van 5 mg/kg/dag. Bij ratten resulteerde blootstelling via melk in een lager gemiddeld gewicht bij de jongen en cornea laesies.

Geen mutagene maar een zwak clastogene activiteit werd waargenomen bij *in vitro* onderzoeken. Er werd geen bewijs gevonden van *in vivo* genotoxiciteit (muis micronucleus analyse en muizenlever ongeplande DNA-syntheseanalyse). In een 26 weken durend carcinogeniciteitsonderzoek bij transgene muizen (TgrasH2) is geen carcinogeen potentieel aangetoond voor nitisinon.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glyceroldibehenaat  
Lactosemonohydraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Tijdens de houdbaarheidsperiode kan de patiënt de fles na eerste opening gedurende twee maanden bewaren, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities na eerste opening van de fles met het geneesmiddel.



## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vierkante HDPE-flessen (75 ml) met een knoeibestendige, kindveilige PP-sluiting. Elke fles bevat 60 tabletten. Elke kartonnen doos bevat 1 fles.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1290/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nityr 10 mg tabletten  
nitisinon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg nitisinon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose, zie de bijsluiter voor meer informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.  
Houdbaarheid na eerste opening - 2 maanden  
Datum opening:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1290/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nityr 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nityr 10 mg tabletten  
nitisinon  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

60 tabletten

**6. OVERIGE**

Bevat lactose

Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

Houdbaarheid na eerste opening - 2 maanden

Datum opening:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
CB2 1RR, Cambridge, VK



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Nityr 10 mg tabletten** nitisinon

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Nityr en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Nityr en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Het werkzame bestanddeel van Nityr is nitisinon. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van de zeldzame ziekte erfelijke tyrosinemie type 1 bij volwassenen, jongeren en kinderen.

Bij deze ziekte is uw lichaam niet in staat om het aminozuur tyrosine volledig af te breken (aminozuren zijn de bouwstenen van onze eiwitten), waarbij schadelijke stoffen worden gevormd. Deze stoffen stapelen zich in uw lichaam op. Nityr blokkeert de afbraak van tyrosine en de schadelijke stoffen worden niet gevormd.

U moet een speciaal dieet volgen als u dit geneesmiddel gebruikt, omdat tyrosine in uw lichaam blijft. Dit speciale dieet bevat weinig tyrosine en fenylalanine (een ander aminozuur).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel gebruikt; zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding'.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u rode ogen krijgt of andere tekenen van effecten op de ogen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts voor een oogonderzoek. Oogproblemen kunnen een teken zijn van onvoldoende dieetcontrole (zie rubriek 4).

Tijdens de behandeling worden bloedmonsters genomen, zodat uw arts kan controleren of de behandeling aanslaat en om te zorgen dat er geen eventuele bijwerkingen zijn die afwijkingen van het bloed veroorzaken

Uw lever wordt met regelmatige tussenpozen gecontroleerd omdat de ziekte de lever aantast.

Elke 6 maanden moet u gecontroleerd worden door uw arts. Als u bijwerkingen ervaart, worden kortere perioden tussen de controles aanbevolen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Nityr nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Waarop moet u letten met eten?**

Nityr kan worden ingenomen al dan niet met voedsel gedurende de volledige behandeling.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

De veiligheid van dit geneesmiddel is niet onderzocht bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Neem contact op met uw arts als u van plan bent zwanger te worden. Als u zwanger wordt moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u dit geneesmiddel gebruikt; zie de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.  
'

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u echter bijwerkingen ervaart die invloed hebben op uw gezichtsvermogen, dan mag u niet rijden of machines bedienen totdat uw gezichtsvermogen weer normaal is (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

### **Nityr bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Een behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte (erfelijke tyrosinemie type 1).

De aanbevolen totale dagelijkse dosering is 1 mg/kg lichaamsgewicht, oraal toegediend. Uw arts zal de dosering individueel aanpassen.

Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

Patiënten die problemen hebben met het doorslikken van de tabletten in zijn geheel, wordt aangeraden nitisinon in een andere vorm te gebruiken.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer heeft ingenomen van dit medicijn dan u mag, moet u zo spoedig mogelijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u een dosis bent vergeten in te nemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Als u de indruk heeft dat het geneesmiddel niet naar behoren werkt, neem dan contact op met uw arts. De dosering niet wijzigen of de behandeling stopzetten zonder eerst met uw arts gesproken te hebben.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u bijwerkingen constateert die verband houden met de ogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts voor een oogonderzoek. Een behandeling met nitisinon leidt tot hogere tyrosineniveaus in het bloed wat oogklachten kan veroorzaken. Vaak voorkomende bijwerkingen die verband houden met het oog (kunnen optreden bij maximaal 1 op 10 mensen) die veroorzaakt worden door hogere tyrosineniveaus, zijn ontsteking van het oog (oogbindvliesontsteking), vertroebeling en ontsteking van het hoornvlies (keratitis), gevoeligheid voor licht (fotofobie) en oogpijn. Ontsteking van het ooglid (blefaritis) is een soms voorkomende bijwerking (kan optreden bij maximaal 1 op 100 mensen).

#### Andere vaak voorkomende bijwerkingen

- verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) en witte bloedcellen (leukopenie), tekort aan bepaalde witte bloedcellen (granulocytopenie).

#### Andere soms voorkomende bijwerkingen

- toegenomen aantal witte bloedcellen (leukocytose),
- jeuk (pruritus), huidontsteking (dermatitis exfoliativa), uitslag.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening van de fles kan het geneesmiddel gedurende twee maanden bewaard worden, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is nitisinon.
- Elke tablet bevat 10 mg nitisinon.
- De andere stoffen in dit middel zijn glyceroldibehenaat en lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder 'Nityr bevat lactose').

### **Hoe ziet Nityr eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De tabletten zijn wit tot beige, rond en plat, en kunnen lichtgele tot bruine spikkels vertonen. De tabletten hebben de markering "10" op de ene kant en "L" op de andere kant.

De tabletten zijn verpakt in vierkante plastic flessen met een knoeibestendige, kindveilige sluiting. Elke fles bevat 60 tabletten. Elke kartonnen doos bevat 1 fles.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
VK

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.