

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nityr 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 10 mg nityzynonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera mniej niż 120 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe (7x2,3 mm) płaskie tabletki, barwy białej do beżowej, które mogą mieć plamki barwy żółtej do brązowej, oznakowane liczbą „10” z jednej strony i litera „L” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (we wszystkich grupach wiekowych) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z HT-1.

Dawkowanie

Leczenie pacjentów z wszystkimi genotypami choroby należy rozpoczynać jak najwcześniej w celu zwiększenia szansy przeżycia i uniknięcia powikłań obejmujących niewydolność wątroby, nowotwór wątroby i chorobę nerek. Podczas leczenia nityzynonem wymagane jest jednoczesne stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz monitorowanie aminokwasów w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zalecana początkowa dawka leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie dawki podzielone.

Modyfikacja dawki

Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztyniloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych (patrz punkt 4.4). Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztyniloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę. Po dokonaniu oceny

wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów. Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała.

Niemniej oprócz wykonywania powyższych testów, na początku leczenia, po zmianie z dawkowania dwa razy na dobę na raz na dobę lub w przypadku pogorszenia może okazać się konieczna ściślejsza obserwacja wszystkich dostępnych parametrów biochemicznych (tj. poziom bursztyniloacetonu w osoczu, kwasu 5-amionolewulinowego (ALA) w moczu i aktywność syntazy porfobilinogenu (PBG) erytrocytów).

Szczególne populacje

Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawki leku u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawki w mg/kg są takie same jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie dawki podzielone.

Sposób podawania

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletki nie nadają się do łamania w celu sporządzania dodatkowych mocy.

Dla pacjentów, którzy wymagają dodatkowych mocy (tj. między wielokrotnościami 10 mg lub poniżej 10 mg), dostępne są inne produkty lecznicze o mniejszych mocach.

Dla dzieci i młodzieży, które mają trudności z polykaniem kapsulek, istnieją inne postaci farmaceutyczne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie stężenia tyrozyny w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem zaleca się wykonania badania oczu z użyciem lampy szczelinowej. Pacjent, u którego występują zaburzenia widzenia podczas leczenia nityzynonem powinien być niezwłocznie zbadany przez okulistę. Należy ustalić, czy pacjent/pacjentka przestrzega zalecanej diety oraz wykonać pomiar stężenia tyrozyny w osoczu. W przypadku, gdy poziom tyrozyny w osoczu przekracza 500 mikromoli/l należy wprowadzić bardziej restrykcyjną dietę pod względem zawartości tyrozyny i fenyloalaniny. Nie zaleca się obniżania stężenia tyrozyny w osoczu za pomocą obniżenia lub odstawienia nityzynonu, ponieważ defekt metaboliczny może powodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

Obserwacja czynności wątroby

Należy regularnie obserwować czynności wątroby wykonując testy wątrobowe i obrazowanie wątroby. Ponadto zaleca się obserwowanie stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy. Wzrost stężeń alfa-fetoproteiny w surowicy może być oznaką nieprawidłowego leczenia. Pacjenci z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny lub oznakami guzków w wątrobie powinni zawsze być badani w kierunku obecności złośliwych nowotworów wątroby.

Obserwacja liczby płytek krwi i białych krwinek (WBC)

Zaleca się prowadzenie regularnych obserwacji liczby płytek krwi i białych krwinek, ponieważ podczas oceny klinicznej zaobserwowano kilka przypadków odwracalnej trombocytopenii i leukopenii.

Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy; krótsze odstępy między wizytami zalecane są w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących interakcji nityzynonu z innymi produktami leczniczymi.

Nityzynon jest metabolizowany *in vitro* przez CYP 3A4 i w związku z tym modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku równoczesnego podawania nityzynonu z inhibitorami lub lekami indukującymi ten enzym.

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się hamowania przez nityzynon metabolizmu, w którym pośredniczą CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4.

Przeprowadzono badanie interakcji produktu leczniczego Nityr z pożywieniem. W badaniu wykazano, że produkt leczniczy Nityr może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia bez wpływu na jego biodostępność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania nityzynonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Nityr nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania nityzynonu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nityzynon przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały niepożądane działania leku u młodych w okresie pourodzeniowym wywołane kontaktem z lekiem przez mleko. W związku z tym matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu nityzynonu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nityr wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane dotyczące oczu (patrz punkt 4.8) mogą wpływać na wzrok. W przypadku wpływu na wzrok pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania niepożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczające zapalenie skóry może występować niezbyt często.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i bezwzględnej częstości opierają się na danych z badań klinicznych oraz stosowaniu po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	niezbyt często	leukocytoza
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka
	niezbyt często	zapalenie powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd
Badania diagnostyczne	bardzo często	podwyższone stężenia tyrozyny

Opis wybranych działań niepożądanych

Leczenie nityzynonem prowadzi do podwyższonego poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z reakcjami niepożądanymi związanymi z okiem takimi jak zmętnienie rogówki i zmiany hiperkeratotyczne. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym typem tyrozydemii przez obniżenie poziomu tyrozyny (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych granulocytopenia była ciężka ($< 0,5 \times 10^9/l$) jedynie niezbyt często i nie wiązała się z zakażeniami. Działania niepożądane wpływające na zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA ustępowały podczas dalszego leczenia nityzynonem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpoczynać niezwłocznie po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozydemii typu 1 (HT-1). Z danych uzyskanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu nie wynika, aby profil bezpieczeństwa był różny w różnych podgrupach dzieci i młodzieży lub różny od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe spożycie nityzynonu przez osobę na diecie bez ograniczenia podaży tyrozyny i fenyloalaniny spowoduje podwyższenie poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z toksycznym wpływem na oczy, skórę i układ nerwowy. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym rodzajem tyrozyneimii. Brak dostępnych informacji o swoistym leczeniu w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16A X04.

Mechanizm działania

Zaburzenie biochemiczne w dziedzicznej tyrozyneimii typu 1 (HT-1) polega na braku hydrolazy fumaryloacetoocetanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocetanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetoocetanu i fumaryloacetoocetanu. U pacjentów z HT-1 te półprodukty zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloaceton i bursztynyloacetoocetan. Bursztynyloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy porfobilinogenu erytrocytów i poziomu 5-aminolewulinianu w moczu, zmniejszenia wydalanego z moczem bursztynyloacetonu, zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu oraz zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych. Dane uzyskane podczas badania klinicznego wskazują, że u ponad 90% pacjentów stężenie bursztynyloacetonu wydalanego z moczem uległo normalizacji w pierwszym tygodniu leczenia. Po właściwym dostosowaniu dawki nityzynonu obecność bursztynyloacetonu nie powinna być wykrywana w moczu i osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne było otwarte i bez grupy kontrolnej. Częstotliwość dawkowania w badaniu wynosiła dwa razy na dobę. Prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem jest przedstawione w tabeli poniżej.

Badanie NTBC (N=250)			
Wiek na początku leczenia	2 lata	4 lata	6 lat
≤ 2 miesiące	93%	93%	93%
≤ 6 miesięcy	93%	93%	93%
> 6 miesięcy	96%	95%	95%
Ogólnie	94%	94%	94%

Dane z badania wykorzystanego jako źródło danych historycznych z grup kontrolnych (van Spronsen et al., 1994) wykazały następujące prawdopodobieństwo przeżycia.

Wiek w chwili wystąpienia objawów	1 rok	2 lata
< 2 miesiące	38%	29%
>2-6 miesięcy	74%	74%
> 6 miesięcy	96%	96%

Ponadto leczenie nityzynonem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych. Stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie leczenia powoduje dalsze zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem u pacjentów w wieku 24 miesięcy lub młodszych w momencie rozpoczęcia leczenia i u pacjentów w wieku powyżej 24 miesięcy w momencie rozpoczęcia leczenia:

Badanie NTBC (N=250)							
	Liczba pacjentów w punktach czasowych				Prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (95% przedział ufności) w punktach czasowych		
	początek	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
Wszyscy pacjenci	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Wiek na początku leczenia ≤ 24 miesiące	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Wiek na początku leczenia > 24 miesiące	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Z międzynarodowej ankiety z udziałem pacjentów z HT-1 leczonych jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych wynika, że raka wątrobowokomórkowego zdiagnozowano u 18% wszystkich pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeprowadzono badanie z udziałem 19 pacjentów z HT-1 oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem dwa razy na dobę. Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych lub innych ocenach bezpieczeństwa między dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę. Żaden z pacjentów nie miał wykrywalnego stężenia bursztyniyoacetonu po zakończeniu okresu leczenia jedną dawką na dobę. Badanie wskazuje na to, że podawanie raz na dobę jest bezpieczne i skuteczne u pacjentów w każdym wieku. Dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg są jednak ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nityzynonu. U 23 zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki tabletek Nityr (10 mg) końcowy okres półtrwania (mediana) nityzynonu w osoczu wynosił 59 godzin (wahając się od 41 do 74 godzin).

Analizę parametrów farmakokinetycznych populacji przeprowadzono na grupie 207 pacjentów z HT-1. Klirens i okres półtrwania określono odpowiednio jako 0,0956 l/kg masy ciała/dobę i 52,1 godziny.

Badania *in vitro* wykorzystujące mikrosomy ludzkiej wątroby i enzymy P450 z ekspresją cDNA wykazały ograniczony metabolizm, w którym pośredniczy CYP 3A4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nityzynon stosowany w dawkach klinicznie istotnych wykazuje toksyczność dla zarodka i płodu u szczurów, myszy i królików. U królików nityzynon powodował uzależniony od wielkości dawki wzrost wad rozwojowych (przepuklina pępkowa i wytrzewienie) poczynając od dawki 2,5-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (2 mg/kg/dobę).

Badanie przed i postnatalne myszy wykazało statystycznie istotne ograniczenie przeżycia i wzrostu miotów w okresie karmienia przy podawaniu odpowiednio 125- i 25-krotnie większej dawki niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi, z trendem negatywnego wpływu na przeżycie miotów zaczynającym się od dawki 5 mg/kg/dobę. U szczurów kontakt z lekiem przez mleko powodował zmniejszenie średniej urodzeniowej masy ciała i zmętnienie rogówki.

W badaniach *in vitro* nie zauważono działania mutagennego, a jedynie słabe klastogenne działanie. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono śladów genotoksyczności (test mikrojąderkowy i badanie nieplanowej syntezy DNA na myszach). Nityzonon nie wykazał działania rakotwórczego w 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznych (TgrasH2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerolu dibehenian

Laktozy jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Przed upłynięciem okresu trwałości pacjent może przechowywać butelkę po pierwszym jej otwarciu przez 2 miesiące. Po upływie tego okresu produkt należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego znajdują się w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kwadratowe butelki 75 ml z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z membraną gwarancyjną, zabezpieczonym przed otwarciem przez dzieci z polipropylenu (PP). Jedna butelka zawiera 60 tabletek. Jedno pudełko zawiera 1 butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1290/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nityr 10 mg tabletki
nityzynon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletkę zawiera 10 mg nityzynonu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.
Czas przechowywania po pierwszym otwarciu – 2 miesiące
Data otwarcia:

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1290/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nityr 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nityr 10 mg tabletki
nityzynon
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

60 tabletek

6. INNE

Zawiera laktozę

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania po pierwszym otwarciu – 2 miesiące

Data otwarcia:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.

CB2 1RR, Cambridge, Wielka Brytania

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nityr 10 mg tabletki

nityzynon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nityr i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nityr
3. Jak przyjmować lek Nityr
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nityr
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nityr i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Nityr jest nityzynon. Lek ten stosowany jest w leczeniu rzadkiej choroby zwanej dziedziczną tyrozyndemią typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci.

W tej chorobie organizm chorego nie jest w stanie w pełni rozkładać aminokwasu tyrozyny (aminokwasy tworzą cząsteczki białek w naszym organizmie), czego wynikiem jest tworzenie się szkodliwych substancji. Substancje te odkładane są w organizmie. Nityr powstrzymuje rozkład tyrozyny i szkodliwe substancje nie powstają.

Przyjmując ten lek należy przestrzegać specjalnej diety, ponieważ tyrozyna pozostaje w organizmie. Taka dieta powinna opierać się na spożyciu małej ilości tyrozyny i fenyloalaniny (inny aminokwas).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nityr

Kiedy nie przyjmować leku Nityr

- jeśli pacjent ma uczulenie na nityzynon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nityr należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą,

- jeśli u pacjenta wystąpi zaczerwienienie oczu lub inne objawy związane z oczami. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Problemy z oczami (patrz punkt 4) mogą wskazywać na niedostateczne ograniczenia dietetyczne.

W trakcie leczenia od pacjenta pobierane będą próbki krwi w celu zbadania, czy leczenie jest odpowiednie oraz upewnienia się, że nie występują działania niepożądane, mogące powodować zaburzenia krwi.

U pacjenta będą okresowo przeprowadzane testy wątrobowe, ponieważ choroba atakuje wątrobę.

Kontrola lekarska powinna odbywać się co 6 miesięcy. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych zaleca się częstsze kontrole.

Lek Nityr a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stosowanie leku Nityr z jedzeniem

Lek Nityr można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia w trakcie całego okresu leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa tego leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Pacjentki planujące ciążę powinny skontaktować się z lekarzem. Pacjentka, która zajdzie w ciążę musi natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pacjentki przyjmujące ten lek nie mogą karmić piersią, patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Nityr”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak jeśli u pacjenta występują reakcje niepożądane wpływające na wzrok, powinien on przerwać prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn do momentu powrotu wzroku do prawidłowego stanu (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Nityr zawiera laktoza

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Nityr

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie tym lekiem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu 1.

Zalecana całkowita dawka dobową leku to 1 mg/kg masy ciała w podaniu doustnym. Lekarz dostosuje dawkę indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie dawki podzielone.

Pacjentom, którzy mają trudności z połknięciem całych tabletek Nityr, zaleca się przyjmowanie nityzynonu w innych postaciach.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nityr

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki tego leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Nityr

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli dawka zostanie pominięta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie przyjmowania leku Nityr

W przypadku wrażenia, że działanie leku jest nieodpowiednie (zbyt mocne lub za słabe), należy zwrócić się do lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać leczenia przed skontaktowaniem się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy dotyczące oczu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Leczenie nityzynonem prowadzi do zwiększenia stężenia tyrozyny we krwi, co może powodować objawy dotyczące oczu. Częste objawy niepożądane dotyczące oczu (mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10) spowodowane przez zwiększone stężenie tyrozyny to zapalenie oka (zapalenie spojówek), zmętnienie i zapalenie rogówki, wrażliwość na światło (światłowstręt) oraz ból oka. Zapalenie powiek to niezbyt częste działanie niepożądane (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 100).

Inne częste działania niepożądane

- Zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) i białych krwinek (leukocytopenia), niedobór pewnego typu białych krwinek (granulocytopenia).

Inne niezbyt częste objawy niepożądane

- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza),
- świąd, zapalenie skóry (złuszczające), wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nityr

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po „EXP” i „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu butelki lek można przechowywać przez okres 2 miesięcy. Po upływie tego okresu lek należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nityr

- Substancją czynną leku jest nityzynon.
Jedna tabletkę zawiera 10 mg nityzynonu.
- Pozostałe składniki to glicerolu dibehenian i laktoza jednowodna (patrz punkt 2 pod „Nityr zawiera laktozę”)

Jak wygląda lek Nityr i co zawiera opakowanie

Tabletki są okrągłe, płaskie, barwy białej do beżowej i mogą mieć plamki barwy żółtej do brązowej, oznakowane liczbą „10” z jednej strony i literą „L” z drugiej strony.

Tabletki są pakowane w plastikowych kwadratowych butelkach z zamknięciem z membraną gwarancyjną, zabezpieczonym przed otwarciem przez dzieci. Jedna butelka zawiera 60 tabletek. Jedno pudełko zawiera 1 butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Central Pharma Contract Packaging Limited
MK41 0XZ, Bedford
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.