

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nityr 10 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nitizinsonă 10 mg

### Excipient cu efecte cunoscute

Fiecare comprimat conține lactoză (monohidrat) mai puțin de 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate albe până la bej, rotunde (7 x 2,3 mm), plate, care pot prezenta puncte de culoare galben deschis până la maro, având pe o parte marcat „10” și pe cealaltă parte, „L”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă) cu diagnostic confirmat de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1), în asociere cu reducerea aportului alimentar de tirozină și fenilalanină.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu nitizinsonă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu TE-1.

#### Doze

Tratamentul tuturor genotipurilor bolii trebuie inițiat cât mai curând posibil, pentru creșterea ratei de supraviețuire și evitarea complicațiilor de tipul insuficienței hepatice, cancerului hepatic și bolilor renale. Tratamentul cu nitizinsonă trebuie asociat cu un regim dietetic cu conținut redus de fenilalanină și tirozină; acest regim trebuie controlat prin monitorizarea aminoacizilor plasmatici (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza inițială recomandată la adulți, copii și adolescenți este de 1 mg/kg, administrată pe cale orală. Doza de nitizinsonă trebuie ajustată pentru fiecare pacient. Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

#### *Ajustarea dozei*

În timpul monitorizării periodice se recomandă urmărirea valorilor urinare de succinilacetonă, valorile testelor funcției hepatice și valorile de alfa-fetoproteină (vezi pct. 4.4). Dacă succinilacetonă este încă detectabilă în urină după o lună de la începerea tratamentului cu nitizinsonă, doza de nitizinsonă trebuie crescută la 1,5 mg/kg și zi. O doză de 2 mg/kg și zi poate fi necesară pe baza evaluării tuturor parametrilor biochimici. Această doză trebuie considerată drept doza maximă pentru toți pacienții.

Dacă răspunsul biochimic este satisfăcător, doza trebuie ajustată numai în conformitate cu creșterea greutateii.

Cu toate acestea, în afara testelor menționate, în timpul inițierii terapiei, după trecerea de la administrarea de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi sau dacă apare o deteriorare, este necesar să se monitorizeze mai atent toți parametrii biochimici disponibili (de exemplu succinilacetonă plasmatică, 5-aminolevulinatul urinar (ALA) și activitatea porfobilinogen (PBG)-sintetazei eritrocitare).

#### *Grupe speciale de pacienți*

Nu există recomandări specifice referitoare la dozele pentru vârstnici sau pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

#### *Copii și adolescenți*

Recomandarea dozei în mg/kg este identică pentru copii și adulți.

Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

#### Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele nu pot fi divizate pentru a obține alte concentrații.

Pentru pacienții care necesită alte concentrații (de exemplu, multiplu de 10 mg sau concentrații sub 10 mg), sunt disponibile alte medicamente în concentrații mai mici.

Pentru pacienții copii și adolescenți care au dificultăți la înghițirea comprimatelor, sunt disponibile alte forme farmaceutice.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Mamele care primesc nitizionă nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.6 și 5.3).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei

Înainte de inițierea tratamentului cu nitizonă, se recomandă efectuarea examenului oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu nitizionă trebuie examinat imediat de către un oftalmolog. Trebuie verificat dacă pacientul respectă regimul alimentar și trebuie măsurată concentrația plasmatică a tirozinei. În cazul în care concentrația plasmatică a tirozinei depășește 500 micromol/l, trebuie stabilit un regim dietetic mai restrictiv, prin reducerea ulterioară a aportului de tirozină și fenilalanină. Nu se recomandă scăderea concentrației plasmatice a tirozinei prin reducerea sau întreruperea administrării nitizionei, deoarece defectul metabolic poate duce la deteriorarea stării clinice a pacientului.

#### Monitorizarea hepatică

Funcția ficatului trebuie monitorizată periodic prin explorări funcționale hepatice și prin controlul imagistic al ficatului. De asemenea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de alfa-fetoproteină. Creșterea concentrației serice de alfa-fetoproteină poate avea semnificația unui tratament inadecvat. La pacienții care prezintă o creștere a concentrației serice de alfa-fetoproteină sau semne de noduli hepatici sunt necesare investigații suplimentare privind prezența unor eventuale tumori maligne hepatice.

#### Monitorizarea numărului de trombocite și leucocite

Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite, deoarece în timpul evaluării clinice s-au observat unele cazuri reversibile de trombocitopenie și leucopenie.

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări.

#### Lactoză

Acest medicament est contraindicat la pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu alte medicamente.

Nitizinona este metabolizată *in vitro* de către izoenzima CYP 3A4 și în consecință poate fi necesară ajustarea dozei când nitizinona este administrată concomitent cu inhibitori sau inductori ai acestei enzime.

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca nitizinona să inhibe metabolizarea mediată de către CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4.

S-a efectuat un studiu privind administrarea Nityr și efectul alimentelor. Studiul a demonstrat că Nityr poate fi administrat împreună cu alimente sau fără alimente, fără a-i afecta biodisponibilitatea.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea nitizinonei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Nityr nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu nitizinonă.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitizinona se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat reacții adverse postnatale prin expunerea la nitizinona din lapte. În consecință, mamele care utilizează nitizinonă nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3 și 5.3).

#### Fertilitatea

Nu există date referitoare la faptul că nitizinona ar afecta fertilitatea.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nityr are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la nivelul ochilor (vezi pct. 4.8) pot afecta vederea. În cazul în care este afectată vederea, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se remite evenimentul advers.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Prin mecanismul său de acțiune, nitizinona determină creșterea valorilor tirozinei ale tuturor pacienților tratați cu nitizinonă. Prin urmare, reacțiile adverse la nivel ocular, precum conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie și dureri oculare, legate de valorile crescute ale tirozinei sunt frecvente. Alte reacții adverse frecvente includ trombocitopenie, leucopenie și granulocitopenie. Dermatita exfoliativă poate apărea mai puțin frecvent.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Reacțiile adverse prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic și din utilizarea post

punere pe piață. Frecvența este definită ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie
	Mai puțin frecvente	Leucocitoză
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie, durere oculară
	Mai puțin frecvente	Blefarită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită exfoliativă, erupții eritematoase, prurit
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale tirozinei

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nitizinoză determină creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu reacții adverse la nivel ocular, precum opacitate corneană și leziuni hipercheratozice. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie prin scăderea valorilor tirozinei (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, granulocitopenia a fost severă mai puțin frecvent ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) și nu a fost asociată cu infecții. Reacțiile adverse care implică clasa Tulburări hematologice și limfatice din clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe s-au diminuat la continuarea tratamentului cu nitizinoză.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este bazat în principal pe datele provenite de la copii și adolescenți, deoarece tratamentul cu nitizinoză trebuie început imediat după ce s-a stabilit diagnosticul de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1). Pe baza datelor provenite din studiile clinice și din experiența post punere pe piață nu există indicații privind faptul că profilul de siguranță ar fi diferit pentru subgrupe diferite de copii și adolescenți sau diferit față de profilul de siguranță la pacienții adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

## **4.9 Supradozaj**

Ingestia accidentală de nitizinoză de către persoanele cu regim alimentar normal, fără restricție pentru tirozină și fenilalanină, duce la creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu toxicitate oculară, cutanată și la nivelul sistemului nervos. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie. Nu sunt disponibile informații cu privire la tratamentul specific al supradozajului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16A X04.

## Mecanism de acțiune

Defectul biochimic în tirozinemia ereditară de tip 1 (TE-1) constă în deficitul de fumarilacetoacetat hidrolază, care este enzima finală a căii catabolice a tirozinei. Nitizinona este un inhibitor competitiv al 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenazei, o enzimă care precede fumarilacetoacetat hidrolaza pe calea catabolică a tirozinei. Prin inhibarea catabolismului normal al tirozinei la pacienții cu TE-1, nitizinona previne acumularea intermediarilor toxici maleilacetoacetat și fumarilacetoacetat. La pacienții cu TE-1, acești intermediari sunt transformați în metaboliții toxici succinilacetonă și succinilacetoacetat. Succinilacetonă inhibă calea de sinteză a porfirinei, ducând la acumularea de 5-aminolevulinat.

## Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu nitizinonă duce la normalizarea metabolismului porfirinei, cu activitate normală a porfobilinogen sintetazei eritrocitare și 5-aminolevulinatului urinar, scăderea excreției urinare de succinilacetonă, creșterea concentrației plasmatice de tirozină și creșterea excreției urinare a acizilor fenolici. Datele disponibile dintr-un studiu clinic arată că la peste 90% dintre pacienți, succinilacetonă urinară s-a normalizat în timpul primei săptămâni de tratament. Succinilacetonă nu trebuie să fie detectabilă în urină sau plasmă când doza de nitizinonă este ajustată în mod adecvat.

## Eficacitate și siguranță clinică

Studiul clinic a fost în regim deschis și fără grup de control. Frecvența administrării în cadrul studiului a fost de două ori pe zi. Probabilitățile de supraviețuire după 2, 4 și 6 ani de tratament cu nitizinonă sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiul NTBC (N=250)			
Vârsta la începutul tratamentului	2 ani	4 ani	6 ani
≤ 2 luni	93%	93%	93%
≤ 6 luni	93%	93%	93%
> 6 luni	96%	95%	95%
Global	94%	94%	94%

Datele dintr-un studiu utilizat ca un control istoric (van Spronsen et al., 1994) au evidențiat următoarea probabilitate de supraviețuire.

Vârsta la debutul simptomelor	1 an	2 ani
< 2 luni	38%	29%
> 2-6 luni	74%	74%
> 6 luni	96%	96%

De asemenea, s-a constatat că tratamentul cu nitizinonă determină reducerea riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular comparativ cu datele istorice privind tratamentul bazat numai pe regim alimentar restrictiv. S-a constatat că inițierea precoce a tratamentului a dus la o scădere ulterioară a riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular.

Probabilitatea la 2, 4 și 6 ani de a nu apărea carcinom hepatocelular (CHC) în timpul tratamentului cu nitizinonă pentru pacienții cu vârsta de 24 luni sau mai mică la începerea tratamentului și pentru cei cu vârsta peste 24 luni la începerea tratamentului este prezentată în tabelul următor:

Studiul NTBC (N=250)							
	Număr de pacienți la				Probabilitatea de a nu apărea CHC (interval de încredere 95%) la		
	începere	2 ani	4 ani	6 ani	2 ani	4 ani	6 ani
Toți pacienții	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Vârsta la începere ≤ 24 luni	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Vârsta la începere > 24 luni	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

În cadrul unui sondaj internațional la pacienți cu HT-1 în tratament exclusiv cu restricție alimentară, s-a constatat că CHC a fost diagnosticat la 18% dintre toți pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

S-a efectuat un studiu de evaluare a FC, a eficacității și a siguranței administrării o dată pe zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi, la 19 pacienți cu HT-1. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere clinic cu privire la EA sau alte evaluări ale siguranței între administrarea o dată pe zi și administrarea de două ori pe zi. Niciun pacient nu a prezentat concentrații detectabile de succinilacetonă (SA) la sfârșitul perioadei de tratament cu administrare o dată pe zi. Studiul indică faptul că administrarea o dată pe zi este sigură și eficientă la pacienții din toate grupele de vârstă. Cu toate acestea, datele provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg sunt limitate.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii specifice privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nitizinei. După administrarea unei doze unice de Nityr comprimate (10 mg) la 23 de voluntari sănătoși, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nitizinei a fost de 59 de ore (cu valori de la 41 la 74 de ore).

Analiza farmacocinetică a populației s-a efectuat pe un grup de 207 pacienți cu TE-1. Clearance-ul și timpul de înjumătățire plasmatică au fost de 0,0956 l/kg și respectiv de 52,1 ore.

Studii *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani și enzime P450 exprimate prin ADNc au demonstrat că metabolizarea mediată de către CYP 3A4 a fost limitată.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Nitizina a manifestat embriotoxicitate și fetotoxicitate la șoarece și iepure, la doze semnificative clinic. La iepure, nitizina a indus o creștere dependentă de doză a malformațiilor (hernie ombilicală și gastroschizis) începând de la o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (2 mg/kg și zi).

Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șoarece a demonstrat o reducere semnificativă statistic a supraviețuirii și dezvoltării puilor în perioada de întrerupere a alăptării, la doze de 125 de ori și respectiv de 25 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, cu o influență a tendinței negative de supraviețuire a puilor începând de la doza de 5 mg/kg și zi. La șobolan, expunerea prin intermediul laptelui a dus la scăderea greutatei medii a puilor și la leziuni ale corneei.

Nu a fost observată activitate mutagenă, în schimb s-a observat o slabă activitate clastogenă în studiile *in vitro*. Nu s-au obținut dovezi cu privire la genotoxicitatea *in vivo* (testul cu micronuclei la șoarece și testul sintezei neprogramate de ADN pe ficat de șoarece). Nitizina nu a demonstrat carcinogenitate în cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici (TgrasH2).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dibehenat de glicerol

Lactoză monohidrat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

În timpul perioadei de valabilitate, pacientul poate păstra flaconul o perioadă de 2 luni după prima deschidere, după care medicamentul trebuie eliminat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii. A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon pătrat de 75 ml, din polietilenă de înaltă densitate, cu capac din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 60 de comprimate. Fiecare cutie conține un flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1290/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nityr 10 mg comprimate

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține nitizinsonă 10 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 de comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.  
Perioada de valabilitate după prima deschidere – 2 luni  
Data de deschidere:

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1290/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE**

Nityr 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nityr 10 mg comprimate  
nitizinonă  
administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

60 comprimate

**6. ALTE INFORMAȚII**

Conține lactoză

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Perioada de valabilitate după prima deschidere – 2 luni

Data deschiderii:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
CB2 1RR, Cambridge, Marea Britanie



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Nityr 10 mg comprimate

Nitizinonă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nityr și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nityr
3. Cum să luați Nityr
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nityr
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Nityr și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Nityr este nitizinona. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul unei boli rare numită tirozinemie ereditară de tip 1 la adulți, adolescenți și copii

În această boală, organismul dumneavoastră nu este capabil să descompună complet aminoacidul tirozină (aminoacizii sunt componentele de bază ale proteinelor noastre), formând substanțe dăunătoare. Aceste substanțe se acumulează în organismul dumneavoastră. Nityr blochează descompunerea tirozinei și substanțele dăunătoare nu se mai formează.

Trebuie să urmați un regim alimentar special în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece tirozina va rămâne în organismul dumneavoastră. Acest regim alimentar special se bazează pe un conținut redus de tirozină și fenilalanină (un alt aminoacid).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nityr

##### Nu luați Nityr

- dacă sunteți alergic la nitizinonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

##### Atenționări și precauții

Înainte să luați Nityr, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului,

- dacă vi s-au înroșit ochii sau la orice alte semne de afectare a ochilor. Contactați imediat medicul în vederea unui examen oftalmologic. Tulburările oculare pot fi un semn că regimul alimentar este controlat inadecvat (vezi pct. 4).

În timpul tratamentului, vă vor fi recoltate probe de sânge pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul este adecvat și să se asigure că nu apar eventuale reacții adverse care să determine tulburări ale sângelui.

Ficatul dumneavoastră va fi controlat la intervale regulate, deoarece boala afectează ficatul.

Examinarea de către medicul dumneavoastră trebuie efectuată la interval de 6 luni. Dacă aveți orice reacții adverse, sunt recomandate intervale mai scurte.

### **Nityr împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Nityr împreună cu alimente**

Nityr poate fi administrat împreună cu alimente sau fără alimente.

### **Sarcina și alăptarea**

Siguranța administrării acestui medicament nu a fost studiată la femei gravide și care alăptează.

Dacă planificați să rămâneți gravidă, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul administrării acestui medicament, vezi pct. „Nu luați Nityr”.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, dacă manifestați reacții adverse care afectează vederea, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când vederea dumneavoastră nu revine la normal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

### **Nityr conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Nityr**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii (tirozinemie ereditară de tip 1).

Doza zilnică uzuală totală recomandată este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată pe cale orală.

Medicul dumneavoastră va ajusta doza individual.

Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Pacienților care au probleme cu înghițirea comprimatelor întregi de Nityr li se recomandă administrarea altor forme farmaceutice de nitizinoză.

### **Dacă luați mai mult Nityr decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult decât ar fi trebuit din acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

### **Dacă uitați să luați Nityr**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă încetați să luați Nityr**

Dacă aveți impresia că medicamentul nu acționează adecvat, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu schimbați doza sau nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați orice reacții adverse la nivelul ochilor, trebuie să contactați imediat medicul în vederea efectuării unui examen oftalmologic. Tratamentul cu nitizină determină creșterea valorilor de tirozină în sânge, ceea ce poate provoca simptome la nivelul ochilor. Reacțiile adverse frecvente la nivelul ochilor (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) provocate de valorile crescute de tirozină sunt inflamație la nivelul ochilor (conjunctivită), opacifiere și inflamație a corneei (cheratită), sensibilitate la lumină (fotofobie) și durere oculară. Inflamația pleoapei (blefarită) este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).

### Alte reacții adverse frecvente

- reducere a numărului de plachete (trombocitopenie) și globule albe din sânge (leucopenie),  
diminuare a numărului anumitor tipuri de globule albe din sânge (granulocitopenie).

### Alte reacții adverse mai puțin frecvente

- creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză),
- mâncărime (prurit), inflamație a pielii (dermatită exfoliativă), erupție trecătoare pe piele.

**Raportarea reacțiilor adverse** Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Nityr**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Odată deschis flaconul, medicamentul poate fi păstrat o perioadă de 2 luni, după care trebuie eliminat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Nityr**

- Substanța activă este nitizinona.
- Fiecare comprimat conține nitizinonă 10 mg.
  
- Celelalte componente sunt dibehenat de glicerol și lactoză monohidrat (vezi pct. 2 la „, Nityr conține lactoză”)

### **Cum arată Nityr și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt albe până la bej, rotunde, plate și pot prezenta puncte de culoare galben deschis până la maro, având pe o parte marcat „L” și pe cealaltă parte, „10”.

Comprimatele sunt ambalate în flacoane pătrate din plastic, cu capac sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 60 de comprimate. Fiecare cutie conține un flacon.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Cycle Pharmaceuticals Ltd.  
Bailey Grundy Barrett Building  
Little St Mary’s Lane,  
CB2 1RR, Cambridge,  
Marea Britanie

### **Fabricantul**

Central Pharma Contract Packaging Limited  
MK41 0XZ, Bedford  
Marea Britanie

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.