

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nitisinone MDK 2 mg, gélules
Nitisinone MDK 5 mg, gélules
Nitisinone MDK 10 mg, gélules
Nitisinone MDK 20 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nitisinone MDK 2 mg, gélules

Chaque gélule contient 2 mg de nitisinone.

Nitisinone MDK 5 mg, gélules

Chaque gélule contient 5 mg de nitisinone.

Nitisinone MDK 10 mg, gélules

Chaque gélule contient 10 mg de nitisinone.

Nitisinone MDK 20 mg, gélules

Chaque gélule contient 20 mg de nitisinone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules contiennent une poudre blanche à blanc cassé.

Nitisinone MDK 2 mg, gélules

Gélules de couleur blanche, opaque (de 15,7 mm) portant l'inscription à l'encre noire «2 mg » sur le capuchon et « Nitisinone » sur le corps.

Nitisinone MDK 5 mg, gélules

Gélules de couleur blanche, opaque (de 15,7 mm) portant l'inscription «5 mg » à l'encre noire sur le capuchon et « Nitisinone » sur le corps.

Nitisinone MDK 10 mg, gélules

Gélules de couleur blanche, opaque (de 15,7 mm) portant l'inscription 10 mg » à l'encre noire sur le capuchon et « Nitisinone » sur le corps.

Nitisinone MDK 20 mg, gélules

Gélules de couleur blanche, opaque (de 15,7 mm) portant l'inscription 20 mg » à l'encre noire sur le capuchon et « Nitisinone » sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de patients adultes et pédiatriques (quel que soit l'âge) avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la nitisinone doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec HT-1.

Posologie

Le traitement de tous les génotypes de la maladie doit être instauré dès que possible pour prolonger la survie et éviter les complications telles qu'une insuffisance hépatique, un cancer du foie ou une maladie rénale. Le traitement par la nitisinone doit être associé à un régime alimentaire à faible teneur en phénylalanine et en tyrosine ; celui-ci sera suivi en contrôlant les taux plasmatiques en acides aminés (se référer aux rubriques 4.4 et 4.8).

La dose quotidienne initiale recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg de poids corporel à administrer par voie orale. La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient. Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Ajustement de la dose

Dans le cadre de la surveillance régulière, il convient de surveiller la concentration urinaire de succinylacétone, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques ainsi que les concentrations en alpha-fœtoprotéine (se référer à la rubrique 4.4). Si la succinylacétone est encore détectable dans les urines un mois après l'instauration du traitement par la nitisinone, la dose de nitisinone devra être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel/jour. Il est possible qu'une dose de 2 mg/kg de poids corporel /jour soit nécessaire, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Cette dose doit être considérée comme la dose maximale pour tous les patients.

En cas de réponse biochimique satisfaisante, la dose doit être ajustée uniquement en fonction du gain de poids corporel.

Toutefois, en plus des tests cités ci-dessus, pendant l'instauration du traitement, après le passage d'une administration biquotidienne à une administration quotidienne unique ou lors d'une détérioration, il s'avèrera parfois nécessaire de suivre plus attentivement tous les paramètres biochimiques disponibles [soit la concentration plasmatique en succinylacétone, la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (ALA) et l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire].

Groupes particuliers de patients

Il n'existe aucune recommandation de dose spécifique pour les personnes âgées ou les patients présentant une affection rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La recommandation de dose en mg/kg de poids corporel est identique pour les enfants et les adultes. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule peut être ouverte et son contenu dispersé dans une petite quantité d'eau ou d'aliments juste avant la prise.

D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles pour les patients pédiatriques ayant des difficultés à avaler les gélules.

Si le traitement par nitisinone est instauré avec de la nourriture, il est recommandé de le poursuivre dans les mêmes conditions, se référer à la rubrique 4.5.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les femmes recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des visites de surveillance doivent être réalisées tous les 6 mois ; des intervalles plus rapprochés sont recommandés en cas d'effets indésirables.

Surveillance des taux de tyrosine plasmatique

Un examen oculaire avec lampe à fente est recommandé avant d'instaurer un traitement par nitisinone puis régulièrement par la suite, au moins une fois par an. Un patient présentant des troubles visuels durant le traitement par nitisinone doit être rapidement examiné par un ophtalmologiste. Il faut impérativement déterminer si le patient adhère bien à son régime alimentaire et vérifier les concentrations plasmatiques en tyrosine. Un régime alimentaire à teneur encore plus faible en tyrosine et en phénylalanine devra être instauré si la concentration plasmatique en tyrosine dépasse 500 μ moles/L. Il est déconseillé de faire baisser la concentration plasmatique en tyrosine en réduisant ou en interrompant la nitisinone, car le trouble métabolique pourrait provoquer une détérioration de l'état clinique du patient.

Surveillance hépatique

La fonction hépatique doit être suivie régulièrement par les tests de la fonction hépatique et l'imagerie hépatique. Il est également recommandé de vérifier les concentrations sériques en alpha-fœtoprotéine. Une augmentation de la concentration sérique en alpha-fœtoprotéine peut indiquer que le traitement est inadapté. Les patients présentant une augmentation en alpha-fœtoprotéine ou des nodules hépatiques doivent toujours faire l'objet d'explorations complémentaires pour écarter la possibilité d'une tumeur hépatique maligne.

Surveillance des plaquettes sanguines et des leucocytes

Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux de plaquettes sanguines et de leucocytes, puisque quelques cas de thrombocytopenie et de leucopénie réversibles ont été observés lors de l'évaluation clinique.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

La nitisinone est un inhibiteur modéré du CYP 2C9. Le traitement par la nitisinone peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont métabolisés principalement via le CYP 2C9. En cas de traitement concomitant par la nitisinone et des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés via le CYP 2C9, tels que la warfarine et la phénytoïne, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la dose de ces médicaments coadministrés pourra être nécessaire (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La nitisinone est métabolisée *in vitro* par l'isoenzyme CYP 3A4 et il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose quand la nitisinone est coadministrée avec des inhibiteurs ou des inducteurs de cette enzyme.

D'après les données issues d'une étude d'interaction clinique effectuée avec 80 mg de nitisinone à l'état d'équilibre, la nitisinone est un inhibiteur modéré du CYP 2C9 (augmentation de l'ASC du tolbutamide d'un facteur 2,3). Le traitement par la nitisinone peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont métabolisés principalement via le CYP 2C9 (voir rubrique 4.4).

La nitisinone est un faible inducteur du CYP 2E1 (diminution de 30 % de l'ASC de la chlorzoxazone) et un faible inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3 (augmentation de l'ASC du furosémide d'un facteur 1,7), mais la nitisinone n'inhibe pas le CYP 2D6 (voir rubrique 5.2).

Aucune étude formelle portant sur des interactions avec l'alimentation n'a été réalisée avec les gélules de Nitisinone MDK. Toutefois, la nitisinone a été coadministrée avec l'alimentation durant les études d'efficacité et de sécurité. De ce fait, si le traitement par la nitisinone avec les gélules de Nitisinone MDK est instauré avec l'alimentation, il est recommandé de le poursuivre dans les mêmes conditions, se référer à la rubrique 4.2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la nitisinone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Nitisinone MDK ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la nitisinone. La nitisinone traverse le placenta humain.

Allaitement

On ne sait pas si la nitisinone est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables post-nataux lors de l'exposition à la nitisinone via le lait maternel. En conséquence, les mères recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter puisqu'un risque pour le nourrisson ne peut être exclu (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée démontrant que la nitisinone a un effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La nitisinone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les réactions indésirables touchant les yeux (voir rubrique 4.8) peuvent altérer la vision. Si la vision est altérée, le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser de machines jusqu'à ce que l'effet ait disparu.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Par son mode d'action, la nitisinone augmente les taux de tyrosine chez tous les patients traités par nitisinone. Les effets indésirables oculaires, tels que conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie et douleur oculaire, liés à des taux de tyrosine élevés sont par conséquent fréquents. Les autres effets indésirables fréquents comprennent : thrombocytopénie, leucopénie et granulocytopénie. Peu fréquemment, une dermatite exfoliative peut survenir.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous par classes de systèmes d'organes selon MedDRA et en fréquence absolue, sont basés sur les données issues d'un essai clinique et de l'utilisation après la commercialisation. La fréquence se définit comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopénie
	Peu fréquent	Leucocytose
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie, douleur oculaire
	Peu fréquent	Blépharite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite exfoliatrice, rash érythémateux, prurit
Investigations	Très fréquent	Taux de tyrosine élevés

Description de certains effets indésirables

Le traitement par nitisinone conduit à une augmentation des taux de tyrosine. Des taux élevés de tyrosine ont été associés à des effets indésirables oculaires tels qu'une opacité cornéenne et des lésions hyperkératosiques. Un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie en diminuant les taux de tyrosine (voir rubrique 4.4). Dans les études cliniques, les granulocytopénies n'étaient que peu fréquemment sévères ($< 0,5 \times 10^9/L$) et non associées à des infections. Les effets indésirables dans la classe de systèmes d'organes selon MedDRA « Affections hématologiques et du système lymphatique » ont diminué lors d'un traitement continu par nitisinone.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité est principalement basé sur la population pédiatrique puisque le traitement par nitisinone doit être instauré dès que le diagnostic de HT-1 est établi. Sur la base de l'étude clinique et des données après commercialisation, aucun élément n'indique que le profil de sécurité est différent selon les sous-groupes de la population pédiatrique ou par rapport au profil de sécurité observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une ingestion accidentelle de nitisinone par un sujet suivant un régime alimentaire normal sans restriction en tyrosine et en phénylalanine conduit à une augmentation des taux en tyrosine. Des taux élevés en tyrosine ont été associés à une toxicité oculaire, cutanée et du système nerveux. Un apport restreint en tyrosine et en phénylalanine dans le régime alimentaire devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie. Aucune information concernant un traitement spécifique en cas de surdosage n'est disponible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits du tube digestif et du métabolisme, divers produits du tube digestif et du métabolisme, Code ATC : A16AX04.

Mécanisme d'action

Dans la HT-1, l'anomalie biochimique est une carence en fumarylacétoacétate-hydrolase, qui est la dernière enzyme de la voie catabolique de la tyrosine. La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine chez les patients avec HT-1, la nitisinone empêche l'accumulation des produits intermédiaires toxiques, le maleylacétoacétate et le fumarylacétoacétate. Chez les patients avec HT1, ces produits intermédiaires sont réduits en deux métabolites toxiques, la succinylacétone et le succinylacétoacétate. La succinylacétone inhibe la voie de synthèse des porphyrines, ce qui conduit à une accumulation de 5-aminolévulinate.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par la nitisinone normalise le métabolisme des porphyrines avec une activité normale de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire et un taux urinaire normal de 5-aminolévulinate, une excrétion urinaire de succinylacétone réduite, un taux plasmatique de tyrosine accru et une excrétion urinaire d'acides phénoliques accrue. Les données disponibles lors d'une étude clinique indiquent que la concentration urinaire de succinylacétone est redevenue normale chez plus de 90 % des patients au cours de la première semaine de traitement. La succinylacétone n'est détectable ni dans les urines ni dans le plasma lorsque la dose de nitisinone est correctement ajustée.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude clinique était ouverte et non contrôlée. La fréquence d'administration dans l'étude était de deux fois par jour. Les probabilités de survie après 2, 4 et 6 ans de traitement par nitisinone sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Étude NTBC (N = 250)			
Âge au début du traitement	2 ans	4 ans	6 ans
≤ 2 mois	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mois	93 %	93 %	93 %
> 6 mois	96 %	95 %	95 %
Globalement	94 %	94 %	94 %

Les données issues d'une étude utilisée comme contrôle historique (van Spronsen et coll., 1994) ont mis en évidence la probabilité de survie suivante.

Âge à l'apparition des symptômes	1 an	2 ans
< 2 mois	38 %	29 %
> 2-6 mois	74 %	74 %
> 6 mois	96 %	96 %

Il a été mis en évidence que le traitement par la nitisinone réduit le risque de survenue d'un hépatome lorsqu'il est comparé aux données historiques avec régime alimentaire seul. Il a également été observé que l'instauration précoce du traitement réduisait encore plus ce risque de survenue d'un hépatome.

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de non-survenue d'un hépatome à 2, 4 et 6 ans pendant le traitement par la nitisinone chez les patients âgés de 24 mois ou moins au début du traitement et chez ceux âgés de plus de 24 mois au début du traitement :

Étude NTBC (N = 250)							
	Nombre de patients				Probabilité d'absence d'hépatome (intervalle de confiance à 95 %) à		
	au début	à 2 ans	à 4 ans	à 6 ans	2 ans	4 ans	6 ans
Tous les patients	250	155	86	15	98 % (95 ; 100)	94 % (90 ; 98)	91 % (87 ; 100)
Âge en début de traitement ≤ 24 mois	193	114	61	8	99 % (98 ; 100)	99 % (97 ; 100)	99 % (94 ; 100)
Âge en début de traitement > 24 mois	57	41	25	8	92 % (84 ; 100)	82 % (70 ; 95)	75 % (56 ; 95)

Lors d'une enquête internationale sur les patients avec HT-1 dont le traitement consistait en un régime alimentaire seul, il a été observé qu'un hépatome avait été diagnostiqué chez 18 % de l'ensemble des patients âgés de 2 ans et plus.

Une étude visant à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'une administration quotidienne unique comparée à une administration biquotidienne a été réalisée chez 19 patients avec HT-1. Aucune différence cliniquement significative n'a été notée au niveau des effets indésirables ou des autres évaluations de la sécurité entre l'administration biquotidienne et l'administration quotidienne unique. Aucun patient n'a présenté de taux détectables de succinylacétone (SA) à la fin de la période de traitement avec administration quotidienne unique. L'étude indique qu'une administration quotidienne unique est sûre et efficace dans tous les groupes d'âge de patients. Les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg sont toutefois limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études formelles portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination n'ont pas été réalisées avec la nitisinone. Après administration d'une dose unique de gélules de nitisinone (1 mg/kg de poids corporel) chez 10 hommes volontaires sains, la demi-vie terminale (médiane) de la nitisinone dans le plasma était de 54 heures (allant de 39 à 86 heures). Une analyse pharmacocinétique a été effectuée sur une population regroupant 207 patients avec HT-1. Il a été montré que la clairance était de 0,0956 L/kg de poids corporel /jour et que la demi-vie était de 52,1 heures.

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes P450 ADNC-exprimées ont montré que le métabolisme ayant pour médiateur l'enzyme CYP 3A4 était limité.

D'après les données issues d'une étude d'interaction clinique effectuée avec 80 mg de nitisinone à l'état d'équilibre, la nitisinone a entraîné une augmentation d'un facteur 2,3 de l'ASC ∞ du tolbutamide, un substrat du CYP 2C9, ce qui indique une inhibition modérée du CYP 2C9. La nitisinone a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'ASC ∞ de la chlorzoxazone, ce qui indique une faible induction du CYP 2E1. La nitisinone n'inhibe pas le CYP 2D6 puisque l'ASC ∞ du métoprolol n'a pas été affectée par l'administration de la nitisinone. L'ASC ∞ du furosémide a

augmenté d'un facteur 1,7, ce qui indique une faible inhibition des OAT1/OAT3 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

D'après les études *in vitro*, il n'est pas attendu que la nitisinone inhibe le métabolisme ayant pour médiateur les isoenzymes CYP 1A2, 2C19 ou 3A4, ni qu'elle induise les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5. La nitisinone ne devrait pas inhiber le transport ayant pour médiateur la P-gp, la BCRP ou l'OCT2. Aux concentrations plasmatiques atteintes dans la pratique clinique, la nitisinone ne devrait pas inhiber le transport ayant pour médiateur l'OATP1B1 et l'OATP1B3.

5.3 Données de sécurité préclinique

La nitisinone s'est avérée avoir un effet toxique sur l'embryon et le fœtus de souris et de lapin à des doses cliniquement pertinentes. Chez le lapin, la nitisinone a induit un effet dose-dépendant sur la survenue des malformations (hernie ombilicale et gastroschisis), ceci à partir d'une dose 2,5 fois plus forte que la dose maximale recommandée chez l'homme (2 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement pré- et post-natal chez la souris a mis en évidence une réduction du taux de survie et un ralentissement de la croissance des petits de la portée statistiquement significatifs durant la période de sevrage et ceci à des doses représentant respectivement 125 fois et 25 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, avec une tendance à un effet négatif sur la survie des petits à partir de la dose de 5 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition par le lait a conduit à une réduction du poids moyen des petits et à la survenue de lésions de la cornée.

Aucun effet mutagène n'a été observé ; par contre, une faible activité clastogène a été observée dans les études *in vitro*. Il n'y a eu aucun signe de génotoxicité *in vivo* (test du micronoyau chez la souris et test de synthèse de l'ADN non programmée du foie chez la souris). La nitisinone ne s'est pas révélée carcinogène au cours d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines chez les souris transgéniques (TgrasH2).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

amidon prégélatinisé (maïs)

Enveloppe de la gélule

gélatine
dioxyde de titane (E 171)

Encre d'impression

oxyde de fer noir (E 172),
gommes laques,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Nitisinone MDK 2 mg, 5mg et 10 mg, gélules

2 ans.

Nitisinone MDK 20 mg, gélules

3 ans.

Après la première ouverture

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Alternativement, les gélules peuvent être conservées pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C; au-delà de ce délai, le médicament doit être jeté.

Si la gélule est ouverte

Si la gélule est ouverte et son contenu dispersé dans une petite quantité d'eau ou d'aliments (voir rubrique 4.2) la poudre suspendue doit être consommée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique polyéthylène haute densité avec capuchon en plastique polyéthylène faible densité, contenant 60 gélules.

Chaque carton contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ireland

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1217/001
EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003
EU/1/17/1217/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 août 2017

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Elara Pharmaservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Ireland

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nitisinone MDK 2 mg, gélules
nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 2 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ireland

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1217/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nitisinone MDK 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nitisinone MDK 2 mg, gélules

Nitisinone

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après première ouverture, peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C; au-delà de ce délai, il doit être jeté.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 gélules

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur:

MendeliKABS Europe Limited

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nitisinone MDK 5 mg, gélules
nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 5 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ireland

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1217/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nitisinone MDK 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nitisinone MDK 5 mg, gélules
Nitisinone
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après première ouverture, peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C; au-delà de ce délai, il doit être jeté.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 gélules

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur:

MendeliKABS Europe Limited

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nitisinone MDK 10 mg, gélules
nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ireland

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1217/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nitisinone MDK 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nitisinone MDK 10 mg, gélules
Nitisinone
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après première ouverture, peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C; au-delà de ce délai, il doit être jeté.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 gélules

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur:

MendeliKABS Europe Limited

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nitisinone MDK 20 mg, gélules
nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 20 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ireland

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1217/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nitisinone MDK 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nitisinone MDK 20 mg, gélules
Nitisinone
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après première ouverture, peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C; au-delà de ce délai, il doit être jeté.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 gélules

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur:

MendeliKABS Europe Limited

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Nitisinone MDK 2 mg Gélules
Nitisinone MDK 5 mg Gélules
Nitisinone MDK 10 mg Gélules
Nitisinone MDK 20 mg Gélules

nitisinone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage exclusif. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Nitisinone MDK et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nitisinone MDK
3. Comment prendre Nitisinone MDK
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nitisinone MDK
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nitisinone MDK et dans quels cas est-il utilisé

Nitisinone MDK contient une substance active appelée nitisinone. Ce médicament est utilisé pour traiter une maladie rare appelée tyrosinémie héréditaire de type 1 chez les adultes, les adolescents et les enfants (quel que soit l'âge).

Dans cette maladie, votre organisme ne peut pas entièrement dégrader la tyrosine, qui est un acide aminé (les acides aminés forment nos protéines), entraînant la formation de substances nocives. Ces substances s'accumulent dans votre organisme. Nitisinone MDK bloque la dégradation de la tyrosine et les substances nocives ne sont plus formées.

Vous devez suivre un régime alimentaire spécial lorsque vous prenez ce médicament parce que la tyrosine reste dans l'organisme. Ce régime spécial est basé sur de faibles teneurs en tyrosine et phénylalanine (un autre acide aminé).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nitisinone MDK

Ne prenez jamais Nitisinone MDK:

- si vous êtes allergique à la nitisinone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Grossesse et allaitement ».

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nitisinone MDK,

- Un ophtalmologiste contrôlera vos yeux avant l'instauration de votre traitement par la nitisinone, puis régulièrement pendant le traitement. Si vous avez les yeux rouges ou toute autre affection des yeux, contactez immédiatement votre médecin pour un examen oculaire. Des problèmes oculaires pourraient indiquer que le régime alimentaire n'est pas suffisamment bien contrôlé (voir la rubrique 4).

Durant le traitement, des prises de sang seront faites afin que votre médecin puisse vérifier si le traitement est adapté, et s'assurer qu'il n'y a pas d'effet indésirable éventuel provoquant des troubles sanguins.

Votre foie sera contrôlé à intervalles réguliers car cette maladie affecte le foie.

Votre médecin doit réaliser un suivi tous les 6 mois. Si vous ressentez des effets indésirables, des intervalles plus courts sont recommandés.

Autres médicaments et Nitisinone MDK

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La nitisinone pourrait interférer avec les effets d'autres médicaments, tels que :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, par exemple) ;
- les médicaments contre les caillots sanguins (warfarine, par exemple).

Nitisinone MDK avec des aliments

Si vous commencez le traitement par la nitisinone au cours d'un repas, il est recommandé de continuer à le prendre de la même façon pendant toute la durée du traitement.

Grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de ce médicament n'a pas été étudiée chez la femme enceinte et la femme allaitante.

Veillez contacter votre médecin si vous planifiez une grossesse. Si vous êtes enceinte, vous devrez en informer immédiatement votre médecin.

N'allaitiez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Ne prenez jamais Nitisinone MDK ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des effets indésirables affectant votre vision, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que votre vision soit revenue à la normale (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

3. Comment prendre Nitisinone MDK

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement avec ce médicament doit être initié et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie (tyrosinémie héréditaire de type 1).

La dose quotidienne totale recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel administré par voie orale. Votre médecin ajustera la dose individuellement. Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Si vous avez du mal à avaler les gélules, vous pouvez ouvrir la gélule et mélanger la poudre dans une petite quantité d'eau ou d'aliments juste avant de la prendre.

Si vous avez pris plus de Nitisinone MDK que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou pharmacien le plus rapidement possible.

Si vous oubliez de prendre Nitisinone MDK

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Nitisinone MDK

Si vous avez l'impression que le médicament ne produit pas l'effet escompté, parlez-en à votre médecin. Ne changez pas de dose et n'interrompez pas le traitement sans lui en avoir parlé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez des effets indésirables quelconques affectant les yeux, contactez immédiatement votre médecin pour réaliser un examen oculaire. Un traitement par nitisinone conduit à des taux élevés de tyrosine dans le sang, qui peuvent provoquer des symptômes oculaires. Les effets indésirables oculaires fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) provoqués par des taux élevés de tyrosine sont l'inflammation de l'œil (conjonctivite), l'opacité et l'inflammation de la cornée (kératite), la sensibilité à la lumière (photophobie) et des douleurs oculaires. L'inflammation de la paupière (blépharite) est un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables fréquents

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie) et de globules blancs (leucopénie), diminution de certains globules blancs (granulocytopénie).

Autres effets indésirables peu fréquents

- Augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose),
- Démangeaisons (prurit), inflammation cutanée (dermatite exfoliatrice), éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Nitisinone MDK

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture du flacon, le médicament peut être stocké pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C; au-delà de ce délai, il doit être jeté.

N'oubliez pas de noter la date à laquelle vous avez sorti le médicament du réfrigérateur sur l'étiquette du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nitisinone MDK

- La substance active est la nitisinone.
Nitisinone MDK 2 mg : Chaque gélule contient 2 mg de nitisinone.
Nitisinone MDK 5 mg : Chaque gélule contient 5 mg de nitisinone.
Nitisinone MDK 10 mg : Chaque gélule contient 10 mg de nitisinone.
Nitisinone MDK 20 mg : Chaque gélule contient 20 mg de nitisinone.
- Autres composants :
Contenu de la gélule :
amidon pré-gélatinisé (maïs).
Enveloppe de la gélule :
gélatine
dioxyde de titane (E 171).
Encre d'impression :
oxyde de fer noir (E 172), gommes laques

Comment se présente Nitisinone MDK et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules Nitisinone MDK mesurent 15,7 mm, sont des gélules en gélatine, de couleur blanche, opaque, portant la mention « Nitisinone MDK » sur le corps et le dosage correspondant, soit « 2 mg », « 5 mg », « 10 mg » ou « 20 mg » sur le capuchon à l'encre noire. La gélule renferme une poudre blanche à blanc cassé.

Les gélules sont conditionnées dans des flacons en plastique. Chaque flacon contient 60 gélules. Chaque carton contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Ireland

Fabricant :

Elara Pharmaservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Ireland

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé