

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nitisinone MDK 2 mg tvrde kapsule
Nitisinone MDK 5 mg tvrde kapsule
Nitisinone MDK 10 mg tvrde kapsule
Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nitisinone MDK 2 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg nitizinona.

Nitisinone MDK 5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg nitizinona.

Nitisinone MDK 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg nitizinona.

Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg nitizinona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsule sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak.

Nitisinone MDK 2 mg tvrde kapsule

Bijele, neprozirne kapsule veličine 15,7 mm s utisnutom oznakom u crnoj tinti „2 mg” na kapici i „Nitisinone” na tijelu kapsule.

Nitisinone MDK 5 mg tvrde kapsule

Bijele, neprozirne kapsule veličine 15,7 mm s utisnutom oznakom u crnoj tinti „5 mg” na kapici i „Nitisinone” na tijelu kapsule.

Nitisinone MDK 10 mg tvrde kapsule

Bijele, neprozirne kapsule veličine 15,7 mm s utisnutom oznakom u crnoj tinti „10 mg” na kapici i „Nitisinone” na tijelu kapsule.

Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule

Bijele, neprozirne kapsule veličine 15,7 mm s utisnutom oznakom u crnoj tinti „20 mg” na kapici i „Nitisinone” na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika (bilo koje dobi) s potvrđenom dijagnozom nasljedne tirozinemije tipa 1 (HT-1) u kombinaciji s ograničenjem unosa tirozina i fenilalanina hranom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje nitizinsonom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s HT-1.

Doziranje

Liječenje svih genotipova bolesti mora se započeti čim je prije moguće, kako bi se povećalo ukupno preživljenje i izbjegle komplikacije poput zatajenja jetre, raka jetre i bolesti bubrega. Pored liječenja nitizinsonom potrebna je dijeta siromašna fenilalaninom i tirozinom, uz praćenje aminokiselina u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Preporučena početna dnevna doza u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji iznosi 1 mg/kg tjelesne težine koja se primjenjuje peroralno. Doza nitizinsona mora se prilagoditi pojedinom bolesniku. Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

Prilagodba doze

Tijekom redovitog nadzora dobro je pratiti sukcinilaceton u mokraći, vrijednosti pretraga jetrene funkcije i razine alfa-fetoproteina (vidjeti dio 4.4). Ako je sukcinilaceton u mokraći još uvijek mjerljiv mjesec dana nakon početka liječenja nitizinsonom, doza nitizinsona mora se povisiti na 1,5 mg/kg tjelesne težine/dan. Možda će biti potrebna doza od 2 mg/kg tjelesne težine/dan na temelju procjene svih biokemijskih parametara. Ta se doza mora smatrati maksimalnom dozom za sve bolesnike.

Ako je biokemijski odgovor zadovoljavajući, doza se mora prilagođavati samo sukladno povećanju tjelesne težine.

Međutim, pored gore navedenih pretraga, tijekom započinjanja terapije, prelaska s doziranja dvaput dnevno na doziranje jednom dnevno ili u slučaju pogoršanja, može biti potrebno pomnije pratiti sve dostupne biokemijske parametre (tj. sukcinilaceton u plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) u mokraći i aktivnost sintaze porfobilinogena (PBG) u eritrocitima).

Posebne populacije

Nema specifičnih preporuka za dozu u starijih ili bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza u mg/kg tjelesne težine jednaka je u djece i odraslih.

Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

Način primjene

Peroralna primjena.

Kapsula se može otvoriti, a sadržaj raspršiti u maloj količini vode ili dijetalnog pripravka neposredno prije uzimanja.

Drugi farmaceutski oblici dostupni su za pedijatrijske bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula.

Ako se liječenje nitizinonom započne s hranom, preporučuje se da se takav režim liječenja održava rutinski, vidjeti dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Majke koje uzimaju nitizinon ne smiju dojit (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posjete radi praćenja potrebno je provoditi svakih 6 mjeseci; u slučaju štetnih događaja preporučuju se kraći razmaci između posjeta.

Praćenje razina tirozina u plazmi

Preporučuje se pregled očiju procjepnom svjetiljkom prije početka liječenja nitizinonom, a zatim redovito, najmanje jednom godišnje. Oftalmolog mora bez odlaganja pregledati bolesnika koji pokazuje poremećaje vida tijekom liječenja nitizinonom. Potrebno je utvrditi pridržava li se bolesnik dijetetskog režima i mjeriti koncentracije tirozina u plazmi. U slučaju razina tirozina u plazmi iznad 500 mikromola/l mora se uvesti restriktivna dijeta bez tirozina i fenilalanina. Ne preporučuje se snižavanje koncentracije tirozina u plazmi smanjivanjem ili prekidom liječenja nitizinonom, jer metabolički defekti mogu uzrokovati pogoršanje kliničkog stanja bolesnika.

Praćenje jetre

Jetrena funkcija mora se redovito pratiti pretragama jetrene funkcije i snimanjem jetre. Također se preporučuje praćenje koncentracija alfa-fetoproteina u serumu. Porast koncentracije alfa-fetoproteina u serumu može biti znak neodgovarajućeg liječenja. Bolesnike s porastom alfa-fetoproteina ili znakovima čvorova u jetri mora se uvijek procijeniti na zloćudne bolesti jetre.

Praćenje trombocita i leukocita

Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i leukocita, jer je tijekom kliničkih procjena zabilježeno nekoliko slučajeva reverzibilne trombocitopenije i leukopenije.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Nitizinon je umjereno jak inhibitor CYP 2C9. Stoga liječenje nitizinonom može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C9. Bolesnike liječene nitizinonom koji se istodobno liječe lijekovima uskog terapijskog indeksa, a koji se metaboliziraju putem CYP 2C9, kao što su varfarin i fenitoin, potrebno je pažljivo pratiti. Može biti potrebna prilagodba doze tih istodobno primjenjivanih lijekova (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nitizinon se *in vitro* metabolizira pomoću CYP 3A4 te stoga može biti potrebna prilagodba doze kad se nitizinon primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima ovog enzima.

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja interakcija 80 mg nitizinona u stanju dinamičke ravnoteže, nitizinon je umjereno jak inhibitor CYP 2C9 (povećanje AUC-a tolbutamida 2,3 puta) pa stoga liječenje nitizinonom može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C9 (vidjeti dio 4.4).

Nitizinon je slab induktor CYP 2E1 (smanjenje AUC-a klorzoksazona za 30%) i slab inhibitor OAT1 i OAT3 (povećanje AUC-a furosemda 1,7 puta), ali nitizinon nije inhibirao CYP 2D6 (vidjeti dio 5.2).

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija Nitisinone MDK tvrdih kapsula s hranom. Međutim, nitizinon se primjenjivao istodobno s hranom tijekom prikupljanja podataka o djelotvornosti i sigurnosti. Stoga se preporučuje da se, ako se liječenje Nitisinone MDK tvrdim kapsulama započne s hranom, takav režim liječenja održava rutinski, vidjeti dio 4.2.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi nitizinona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Nitisinone MDK ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nitizinonom. Nitizinon prolazi kroz posteljicu u ljudi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nitizinon u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su štetne postnatalne učinke izlaganjem nitizinonu iz mlijeka. Stoga majke koje uzimaju nitizinon ne smiju dojit, jer se rizik za dojenče ne može isključiti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Plodnost

Nema podataka o utjecaju nitizinona na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nitisinone malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave koje zahvaćaju oči (vidjeti dio 4.8) mogu utjecati na vid. Ako je vid narušen, bolesnik ne smije upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ta nuspojava ne povuče.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zbog načina djelovanja nitizinon povećava razine tirozina u svih bolesnika liječenih nitizinonom. Stoga su nuspojave na očima poput konjunktivitisa, zamućenja rožnice, keratitisa, fotofobije i boli u očima povezane s povišenim razinama tirozina česte. Druge česte nuspojave uključuju trombocitopeniju, leukopeniju i granulocitopeniju. Eksfolijativni dermatitis može se pojaviti manje često.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti temelje se na podacima iz kliničkog ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija
	Manje često	Leukocitoza
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, zamućenje rožnice, keratitis, fotofobija, bol u oku
	Manje često	Blefaritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Eksfolijativni dermatitis, eritematozni osip, pruritus
Pretrage	Vrlo često	Povišene razine tirozina

Opis pojedinih nuspojava

Liječenje nitizinom uzrokuje povišene razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s nuspojavama na očima kao npr. zamućenje rožnice i hiperkeratotičke lezije. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije snižavanjem razine tirozina (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima granulocitopenija je bila manje često teška ($<0,5 \times 10^9/l$) i nije bila povezana s infekcijama. Nuspojave koje zahvaćaju organski sustav "Poremećaji krvi i limfnog sustava" prema MedDRA-klasifikaciji organskih sustava povukle su se tijekom kontinuiranog liječenja nitizinom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil uglavnom se temelji na pedijatrijskoj populaciji budući da je liječenje nitizinom potrebno započeti čim se ustanovi HT-1. Podaci iz kliničkih ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na to da se sigurnosni profil razlikuje u različitim podskupina pedijatrijske populacije ili da se razlikuje od sigurnosnog profila u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Ako pojedinci čija prehrana ne uključuje ograničenje tirozina i fenilalanina slučajno progutaju nitizinon, dolazi do porasta razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s toksičnim učincima na očima, koži i živčanom sustavu. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije. Nisu dostupne informacije o specifičnom liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX04.

Mehanizam djelovanja

Biokemijski defekt u HT-1 je nedostatak fumarilacetoacetat hidrolaze, koja je krajnji enzim kataboličkog puta tirozina. Nitizinin je kompetitivni inhibitor 4-hidroksifenilpiruvat dioksigenaze, enzima koji prethodi fumarilacetoacetat hidrolazi u kataboličkom putu tirozina. Inhibicijom normalnog katabolizma tirozina u bolesnika s HT1, nitizinin sprječava nakupljanje toksičnih međuprodukata maleilacetoacetata i fumarilacetoacetata. U bolesnika s HT-1, ti se međuprodukti pretvaraju u toksične metabolite suksinilaceton i suksinilacetoacetat. Suksinilaceton inhibira put sinteze porfirina što dovodi do nakupljanja 5-aminolevulinata.

Farmakodinamički učinci

Liječenje nitizininom dovodi do normaliziranja metabolizma porfirina, uz normalnu aktivnost porfobilinogen sintaze u eritrocitima i 5-aminolevulinata u mokraći, smanjenja izlučivanja suksinilacetona mokraćom, porasta koncentracije tirozina u plazmi i povećanog izlučivanja fenolnih kiselina mokraćom. Dostupni podaci iz kliničkih studija ukazuju da se suksinilaceton u mokraći normalizirao u više od 90% bolesnika tijekom prvog tjedna liječenja. Suksinilacetat ne bi smio biti mjerljiv u mokraći ili plazmi kad se doza nitizinona ispravno prilagodi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko je ispitivanje bilo otvorenog tipa i bez kontrolne skupine. Učestalost doziranja u ispitivanju bila je dvaput dnevno. Vjerojatnosti preživljenja nakon 2, 4 i 6 godina liječenja nitizininom prikazane su u sljedećoj tablici.

Ispitivanje NTBC (N=250)			
Dob na početku liječenja	2 godine	4 godine	6 godina
≤ 2 mjeseca	93%	93%	93%
≤ 6 mjeseci	93%	93%	93%
> 6 mjeseci	96%	95%	95%
Ukupno	94%	94%	94%

Podaci iz ispitivanja koji su se koristili kao povijesna kontrola (van Spronsen i sur., 1994) pokazali su sljedeće vjerojatnosti preživljenja.

Dob pri nastupu simptoma	1 godina	2 godine
< 2 mjeseca	38%	29%
2-6 mjeseci	74%	74%
> 6 mjeseci	96%	96%

Otkriveno je da liječenje nitizininom rezultira smanjenjem rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC) u usporedbi s povijesnim podacima o liječenju samo uz ograničenja u prehrani. Otkriveno je da je rani početak liječenja rezultirao u daljnjem smanjenju rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma.

Dvogodišnja, četverogodišnja i šestogodišnja vjerojatnost da se HCC neće pojaviti tijekom liječenja nitizininom u bolesnika u dobi od 24 mjeseca ili mlađih na početku liječenja te u bolesnika starijih od 24 mjeseca na početku liječenja prikazana je u sljedećoj tablici:

Ispitivanje NTBC (N=250)							
	Broj bolesnika				Vjerojatnost da se HCC neće pojaviti (interval pouzdanosti 95%) nakon		
	na početku	nakon 2 godine	nakon 4 godine	nakon 6 godina	2 godine	4 godine	6 godina
Svi bolesnici	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)

Dob na početku ≤ 24 mjeseca	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Dob na početku > 24 mjeseca	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

U međunarodnom ispitivanju bolesnika s HT-1 koji se liječe samo uz ograničenja u prehrani, pronašlo se da je HCC bio dijagnosticiran u 18% svih bolesnika u dobi od 2 godine i više.

Provedeno je ispitivanje u 19 bolesnika s HT-1 da bi se procijenila farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost doziranja jednom dnevno u usporedbi s doziranjem dvaput dnevno. Nije bilo klinički značajnih razlika u štetnim događajima i drugim procjenama sigurnosti između doziranja jednom dnevno i doziranja dvaput dnevno. Nijedan bolesnik nije imao mjerljive razine suksinilacetona (SA) na kraju razdoblja liječenja uz doziranje jednom dnevno. Ispitivanje pokazuje da je primjena jednom dnevno sigurna i djelotvorna u svim dobnim skupinama bolesnika. Međutim, za bolesnike tjelesne težine <20 kg podaci su ograničeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena službena ispitivanja apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije s nitizinom. U 10 zdravih muških dobrovoljaca nakon primjene pojedinačne doze kapsula nitizinona (1 mg/kg tjelesne težine) terminalni poluvijek (medijan) nitizinona u plazmi bilo je 54 sata (u rasponu od 39 do 86 sati). Analiza populacijske farmakokinetike provedena je na skupini od 207 HT-1 bolesnika. Nađeni su klirens od 0,0956 l/kg/tjelesne težine/dan i poluvijek od 52,1 sata.

In vitro studije na ljudskim jetrenim mikrosomima i c-DNK eksprimirajućim P450 enzimima pokazali su ograničeni metabolizam posredovan CYP 3A4.

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja interakcija 80 mg nitizinona u stanju dinamičke ravnoteže, nitizinin je uzrokovao povećanje AUC_∞ supstrata CYP 2C9 tolbutamida 2,3 puta, što ukazuje na umjerenu inhibiciju CYP 2C9. Nitizinin je uzrokovao približno 30%-tno smanjenje AUC_∞ klorzoksazona, što ukazuje na slabu indukciju CYP 2E1. Budući da primjena nitizinona nije utjecala na AUC_∞ metoprolola, nitizinin ne inhibira CYP 2D6. AUC_∞ furosemida povećao se 1,7 puta, što ukazuje na slabu inhibiciju OAT1/OAT3 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Na temelju ispitivanja *in vitro* ne očekuje se da će nitizinin inhibirati metabolizam posredovan CYP 1A2, 2C19 ili 3A4 ili inducirati CYP 1A2, 2B6 ili 3A4/5. Ne očekuje se da će nitizinin inhibirati prijenos posredovan P-gp-om, BCRP-om ili prijenosnikom OCT2. Ne očekuje se da će koncentracije nitizinona u plazmi koje se postižu u kliničkoj primjeni inhibirati prijenos posredovan OATP1B1 ili OATP1B3.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nitizinin je pokazao embrio-fetalnu toksičnost u miševa i kunića pri klinički značajnim razinama doza. U kunića je nitizinin inducirao porast malformacija ovisan o dozi (umbilikalna hernija i gastroskiza) uz razinu doze 2,5 puta veću od maksimalne preporučene doze u ljudi (2 mg/kg/dan).

Studije prenatalnog i postnatalnog razvoja u miševa pokazale su statistički značajna smanjenja preživljenja mladunčadi te njihovog rasta tijekom razdoblja odbijanja od sise pri razinama doza 125, odnosno 25 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi, s trendom negativnog učinka na preživljenje mladunčeta počevši od doze 5 mg/kg/dan. U štakora, izloženost putem mlijeka rezultirala je smanjenjem prosječne težine mladunčadi i lezijama rožnice.

Nije primijećena mutagena, već samo slaba klastogena aktivnost u *in vitro* studijama. Nije bilo dokaza za *in vivo* genotoksičnost (test u mišjih mikronukleusa i test neplanirane sinteze DNK na jetri miša). Nitizinon nije pokazao kancerogeni potencijal u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima (TgrasH2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

prethodno geliran škrob (kukuruzni)

Ovojnica kapsule

želatina

titanijev dioksid (E 171)

Tinta za označivanje

željezov oksid, crni (E 172)

šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg i 10 mg tvrde kapsule

2 godine.

Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule

3 godine.

Nakon prvog otvaranja

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Kao alternativa, kapsule se mogu čuvati na temperaturi ispod 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od 2 mjeseca, nakon čega se lijek mora baciti.

Ako se kapsula otvori

Ako se kapsula otvori i sadržaj se suspendira u maloj količini vode ili dijetalnog pripravka (vidjeti dio 4.2), tako suspendirani prah mora se odmah konzumirati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična bočica od polietilena visoke gustoće s plastičnim poklopcem od polietilena niske gustoće, koja sadrži 60 tvrdih kapsula.

Jedno kartonsko pakiranje sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nitisinone MDK 2 mg tvrde kapsule
nitizinon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 2 mg nitizinona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1217/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nitisinone MDK 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nitisinone MDK 2 mg tvrde kapsule
nitizinon
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja, može se čuvati na temperaturi ispod 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 tvrdih kapsula

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka:

MendeliKABS Europe Limited

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nitisinone MDK 5 mg tvrde kapsule
nitizinon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg nitizinona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1217/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nitisinone MDK 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nitisinone MDK 5 mg tvrde kapsule
nitizinon
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja, može se čuvati na temperaturi ispod 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 tvrdih kapsula

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka:

MendeliKABS Europe Limited

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nitisinone MDK 10 mg tvrde kapsule
nitizinon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 10 mg nitizinona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1217/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nitisinone MDK 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nitisinone MDK 10 mg tvrde kapsule
nitizinon
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja, može se čuvati na temperaturi ispod 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 tvrdih kapsula

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka:

MendeliKABS Europe Limited

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule
nitizinon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 20 mg nitizinona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1217/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nitisinone MDK 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule
nitizinon
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja, može se čuvati na temperaturi ispod 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 tvrdih kapsula

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka:

MendeliKABS Europe Limited

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nitisinone MDK 2 mg tvrde kapsule
Nitisinone MDK 5 mg tvrde kapsule
Nitisinone MDK 10 mg tvrde kapsule
Nitisinone MDK 20 mg tvrde kapsule

nitizinon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nitisinone MDK i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nitisinone MDK
3. Kako uzimati Nitisinone MDK
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nitisinone MDK
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nitisinone MDK i za što se koristi

Nitisinone MDK sadrži djelatnu tvar nitizinon. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju rijetke bolesti zvane nasljedna tirozinemija tipa 1 u odraslih, adolescenata i djece (bilo koje dobi).

U ovoj bolesti Vaše tijelo nije u stanju u potpunosti razgraditi aminokiselinu tirozin (aminokiseline su građevne jedinice naših proteina), stvarajući tako štetne tvari. Te se tvari nakupljaju u Vašem tijelu. Nitisinone MDK blokira razgradnju tirozina te ne nastaju štetne tvari.

Morate se pridržavati posebne dijeta dok uzimate ovaj lijek, jer će tirozin zaostati u Vašem tijelu. Ta se posebna dijeta temelji na niskom sadržaju tirozina i fenilalanina (druge aminokiseline).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nitisinone MDK

Nemojte uzimati Nitisinone MDK

- ako ste alergični na nitizinon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte dobiti dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nitisinone MDK,

- Prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja nitizinonom oči će Vam pregledati oftalmolog. Ako Vam oči postanu crvene ili uočite bilo koje druge znakove učinka na oči, odmah se obratite svom liječniku radi pregleda očiju. Problemi s očima mogu biti znak neodgovarajuće kontrole prehranom (pogledajte dio 4).

Tijekom liječenja uzimat će se uzorci Vaše krvi kako bi liječnik provjerio je li liječenje za Vas odgovarajuće te da bi se pobrinuo da nema mogućih nuspojava koje uzrokuju poremećaje krvi.

S obzirom da bolest zahvaća jetru, provodit će se redovne pretrage Vaše jetre.

Vaš će liječnik provoditi kontrole svakih 6 mjeseci. U slučaju pojave nuspojava, preporučuju se kraći razmaci.

Drugi lijekovi i Nitisinone MDK

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nitizinon može utjecati na učinak drugih lijekova, kao što su:

- lijekovi za epilepsiju (poput fenitoina)
- lijekovi protiv zgrušavanja krvi (poput varfarina)

Nitisinone MDK s hranom

Ako započnete liječenje nitizinonom uzimajući ga s hranom, preporučuje se da ga nastavite uzimati s hranom tijekom liječenja.

Trudnoća i dojenje

Sigurnost ovog lijeka nije ispitivana u trudnica i dojilja.

Obratite se svom liječniku ako planirate trudnoću. Ako zatrudnite, odmah se obratite svom liječniku. Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Nemojte uzimati Nitisinone MDK”.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, ako osjetite nuspojave koje utječu na vid, ne smijete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok Vam vid ponovo ne postane normalan (vidjeti dio 4 „Moguće nuspojave”).

3. Kako uzimati Nitisinone MDK

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ove bolesti (nasljedne tirozinemije tipa 1).

Preporučena ukupna dnevna doza je 1 mg/kg tjelesne težine i uzima se kroz usta. Vaš će liječnik prilagoditi dozu Vašim individualnim potrebama. Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

Ako imate problema s gutanjem kapsula, možete otvoriti kapsulu i pomiješati prašak s malo vode ili dijetetskim pripravkom neposredno prije uzimanja.

Ako uzmete više lijeka Nitisinone MDK nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku u najkraćem mogućem roku.

Ako ste zaboravili uzeti Nitisinone MDK

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste zaboravili uzeti dozu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Nitisinone MDK

Ako imate dojam da lijek ne djeluje ispravno, obratite se svom liječniku. Nemojte mijenjati dozu ili prekidati liječenje bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koje nuspojave povezane s očima, obratite se odmah svom liječniku radi pregleda očiju. Liječenje nitizinom povećava razine tirozina u krvi što može uzrokovati simptome povezane s očima. Česte nuspojave na očima (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) uzrokovane povišenim razinama tirozina su upala oka (konjunktivitis), zamućenje i upala rožnice (keratitis), osjetljivost na svjetlo (fotofobija) i bol u očima. Upala očnog kapka (blefaritis) je manje česta nuspojava (javlja se u do 1 na 100 osoba).

Ostale česte nuspojave

- smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija) i bijelih krvnih stanica (leukopenija), manjak određenih vrsta bijelih krvnih stanica (granulocitopenija).

Ostale manje česte nuspojave

- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza),
- svrbež (pruritus), upala kože (eksfolijativni dermatitis), osip.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nitisinone MDK

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake "EXP".

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na temperaturi ispod 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od 2 mjeseca, nakon prvog otvaranja bočice, nakon čega se mora baciti.

Ne zaboravite naznačiti na naljepnici boce datum vađenja iz hladnjaka.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nitisinone MDK sadrži

- Djelatna tvar je nitizinon.
Nitisinone MDK 2 mg: jedna kapsula sadrži 2 mg nitizinona.
Nitisinone MDK 5 mg: jedna kapsula sadrži 5 mg nitizinona.
Nitisinone MDK 10 mg: jedna kapsula sadrži 10 mg nitizinona.
Nitisinone MDK 20 mg: jedna kapsula sadrži 20 mg nitizinona.

- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: prethodno geliran kukuruzni škrob
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171)
Tinta za označivanje: željezov oksid, crni (E 172), šelak glazura

Kako Nitisinone MDK izgleda i sadržaj pakiranja

Kapsule Nitisinone MDK duge su 15,7 mm, bijele, neprozirne, tvrde želatinozne kapsule s utisnutom crnom oznakom „Nitisinone” na tijelu i oznakom jačine „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” ili „20 mg” na kapici. Kapsula sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak.

Kapsule su pakirane u plastične bočice. Jedna bočica sadrži 60 tvrdih kapsula. Jedno kartonsko pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.