

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nityr 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg nitisínón.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 102,99 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar eða drapplitaðar, kringlóttar (7 mm), flatar tafla, hugsanlega með gulum eða brúnum dílum, merktar „10“ á annarri hliðinni og „L“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Arfgengur týrósíndreyri af gerð 1 (HT-1)

Nityr er ætlað til að meðhöndla fullorðna sjúklinga og börn með staðfesta sjúkdómsgreiningu á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1), samhliða því að týrósín og fenýlalanín er takmarkað í fæðu.

Sortumiga (AKU)

Nityr er ætlað til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með sortumigu (AKU)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

HT-1

Læknir sem reynslu hefur af meðferð HT-1 sjúklinga skal hefja og hafa umsjón með meðferð með nitisínóni.

Meðferð við öllum arfgerðum sjúkdómsins skal hefja eins fljótt og auðið er til að lengja lifun og forðast fylgikvilla á borð við lifrabílu, krabbamein í lifur og nýrnasjúkdóma. Samhliða meðferð með nitisínóni þarf að gæta þess að fæðan sem neytt er sé snauð af fenýlalaníni og týrósíni og fylgja skal því eftir með mælingum á aminosýrum í plasma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Upphafsskammtur HT-1

Í upphafi er ráðlagður dagskammtur til inntöku fyrir börn og fullorðna 1 mg/kg líkamsþyngdar. Aðlaga ber skammtinn af nitisínóni einstaklingsbundið. Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd < 20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Skammtaaðlögun HT-1

Við reglulegt eftirlit er rétt að fylgjast með súkkínýlasetóni í þvagi, mæligildum úr lifrarprófum og alfa-fetópróteingildum (sjá kafla 4.4). Ef súkkínýlasetóni í þvagi greinist ennþá mánuði eftir að meðferð með nitisínóni hefst, skal auka skammtinn af nitisínóni í 1,5 mg/kg líkamsþyngdar/dag. Nauðsynlegt kann að reynast að nota skammt sem nemur 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag á grundvelli mats á öllum lífefnafræðilegum breytum. Líta skal á þann skammt sem hámarksskammt fyrir alla sjúklinga. Ef lífefnafræðileg svörun er fullnægjandi ber einungis að aðlaga skammtinn í samræmi við aukningu á líkamsþyngd.

Meðan verið er að hefja meðferð, þegar skipt er úr skömmtun tvisvar á dag yfir í einu sinni á dag eða ef versnun verður, getur, auk frammannefndra prófa, þurft að fylgjast nánar með öllum aðgengilegum lífefnafræðilegum breytum (þ.e. súkkínýlasetóni í plasma, 5-aminóleuvúlínati (ALA) í þvagi og virkni porfóbílínógen (PBG)-sýntasa í rauðkornum).

AKU

Læknir sem reynslu hefur af meðferð AKU sjúklinga skal hefja og hafa umsjón með meðferð með nitisínóni.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna með AKU er 10 mg einu sinni á dag

Sérstakir sjúklingahópar

Það eru engar sérstakar ráðleggingar handa öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

HT-1: Ráðlagður skammtur í mg/kg líkamsþyngdar er sá sami fyrir börn og fullorðna. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd < 20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

AKU: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Nityr hjá börnum með AKU á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Taka má töflurnar með eða án matar. Ekki er hægt að brjóta töflurnar til að nota sem aðra styrkleika.

Ef sjúklingar þurfa aðra styrkleika (þ.e. margfeldi af 10 mg eða minna en 10 g) er hægt að fá önnur lyf af minni styrkleika.

Handa börnum sem eiga erfitt með að kyngja töflum er hægt að fá önnur lyfjaform.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Mæður sem fá nitisínón mega ekki hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.6 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heimsóknir til eftirlits skulu fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Eftirlit með styrk týrósíns í plasma

Mælt er með að augu séu skoðuð með raufljósi áður en meðferð með nítisínóni er hafin og síðan reglulega, a.m.k. einu sinni á ári. Ef fram koma sjónvandamál hjá sjúklingi meðan á meðferð með nítisínóni stendur ber tafarlaust að láta augnlækni skoða hann.

HT-1: Staðfesta skal hvort sjúklingurinn fylgi ráðlögðu mataræði og mæla skal styrk týrósíns í plasma. Taka skal upp mataræði með enn frekari takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni ef týrósingildi í plasma er yfir 500 míkromólum/l. Ekki er mælt með því að lækka styrk týrósíns í plasma með því að minnka eða hætta notkun nítisínóns, því að umbrotsgallinn getur valdið því að klínískt ástand sjúklingsins versni.

AKU: Fylgjast skal með magni týrósíns í plasma hjá sjúklingum sem fá glærukvilla. Taka skal upp mataræði með takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni til að halda týrósingildi í plasma undi 500 míkromólum/l. Að auki skal hætta notkun nítisínóns tímabundið og hefja má notkun þess að nýju þegar einkennin hafa gengið til baka.

Eftirlit með lifur

HT-1: Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi með lifrarprófum og lifrarmyndatöku. Einnig er mælt með því að fylgjast með styrk alfa-fetópróteins í sermi. Aukning á styrk alfa-fetópróteins í sermi getur verið teikn um ófullnægjandi meðferð. Ef í ljós kemur að alfa-fetóprótein er að aukast eða teikn eru um hnúta í lifur hjá sjúklingum ber ávallt að meta hvort um illkynja vöxt sé að ræða í lifur.

Eftirlit með blóðflögum og hvítum blóðkornum

Mælt er með að fylgst sé reglulega með fjölda blóðflagna og hvíttra blóðkorna, bæði hjá HT-1 og AKU sjúklingum þar sem nokkur tilvik um afturkræfa blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð komu í ljós meðan á klínísku mati á HT-1 stóð.

Heimsóknir til eftirlits skulu fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Samhliða notkun með öðrum lyfjum

Nítisínón er í meðallagi öflugur CYP 2C9-hemill. Því getur meðferð með nítisínóni valdið aukinni plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP 2C9. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem hafa fengið nítisínón og fá samhliða lyf með þröngan meðferðarstuðul sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2C9, svo sem warfarín og fenýtóín. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta þeirra lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nítisínón umbrotnar *in vitro* af CYP 3A4 og því kann að vera þörf á að aðlaga skammta þegar nítisínón er gefið samhliða lyfjum sem hemla eða virkja það ensím.

Á grundvelli upplýsinga úr klínískri rannsókn á milliverkunum þar sem 80 mg af nítisínóni voru gefin við stöðugt ástand er nítisínón í meðallagi öflugur CYP 2C9-hemill (2,3-föld hækkun á AUC gildi tólbútamíðs) og þess vegna getur meðferð með nítisínóni hugsanlega aukið plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP 2C9 (sjá kafla 4.4).

Nítisínón er veikur virkir CYP 2E1 (30 % lækkun á AUC gildi klórsoxasóns) og veikur hemill OAT1 og OAT3 (1,7-föld hækkun á AUC gildi fúrósemíðs), en nítisínón hamlaði hins vegar ekki CYP 2D6 (sjá kafla 5.2).

Rannsókn var framkvæmd á áhrifum matar við notkun Nityr. Rannsóknin sýndi að hægt er að gefa Nityr með eða án matar án þess að það hafi áhrif á aðgengi þess.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknir um notkun nítisínóns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Nityr á meðgöngu nema meðferð með nítisínóni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Nítisínón berst yfir fylgju hjá mönnum.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nítisínón skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hafa komið fram aukaverkanir eftir got vegna útsetningar fyrir nítisínóni í mjólk. Mæður sem fá nítisínón mega því ekki hafa barn á brjósti vegna þess að ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á áhrifum nítisínóns á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nityr hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir sem tengjast augum (sjá kafla 4.8) geta haft áhrif á sjónina. Ef sjónin hefur orðið fyrir áhrifum ætti sjúklingurinn ekki aka eða nota vélar þar til áhrifin hafa liðið hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Vegna verkunarmáta síns hækkar nítisínón týrósingildi hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með nítisínóni. Aukaverkanir tengdar augum, svo sem tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni og augnverkur, sem tengjast hækkuðum týrósingildum eru því algengar, bæði hjá HT-1 og AKU sjúklingum. Aðrar algengar aukaverkanir hjá HT-1 sjúklingum eru blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð og kynningafæð. Skinnflagningsbólga er sjaldgæfari.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma hér á eftir eru skráðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og heildartíðni og eru byggðar á upplýsingum úr klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með HT-1 og AKU og reynslu eftir markaðssetningu við HT-1. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Samantekt á aukaverkunum sem komu fram í klínískum rannsóknum

| MedDRA líffæraflokkun | Tíðni við HT-1 | Tíknir við AKU ¹ | Aukaverkanir |
|--|----------------|-----------------------------|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | Algengar | Berkjubólga, lungnabólga |
| Blóð og eitlar | Algengar | | Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningafæð |
| | Sjaldgæfar | | Hvítfrumnafjölgun |
| Augu | Algengar | | Tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni |
| | | Mjög algengar ² | Glærukvilli |
| | Algengar | Mjög algengar ² | Augnverkur |
| | Sjaldgæfar | | Hvarmaþroti |
| Húð og undirhúð | Sjaldgæfar | | Skinnflagningsbólga, roðaðpotsútbrot |
| | Sjaldgæfar | Algengar | Kláði, útbrot |
| Rannsóknaniðurstöður | Mjög algengar | Mjög algengar | Hækkuð týrósingildi |

¹Tíðnin er byggð á einni klínískri rannsókn á AKU.

²Hækkuð týrósingildi tengjast aukaverkunum í augum. Sjúklingar í AKU rannsókninni voru ekki á matarræði með takmörkun á týrósinu og fenýlalaníni.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðferð með nitisínóni leiðir til hækkaðra týrósingilda. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd aukaverkunum frá augum, eins og ógegnisæi glæru og herslisvefsmýndun hjá HT-1 og AKU sjúklingum. Takmörkun á týrósinu og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra með því að lækka týrósingildi (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum á HT-1 var kyrningafæð aðeins alvarleg í sjaldgæfum tilvikum (< 0,5 x 10⁹ /l) og tengdist ekki sýkingum. Áframhaldandi meðferð með nitisínóni dró úr aukaverkunum sem höfðu áhrif á blóð og eitla samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni.

Börn

Upplýsingar um öryggi lyfsins við HT-1 eru að mestu leyti byggðar á börnum, þar sem hefja skal meðferð eins fljótt og greining á afgangum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) liggur fyrir. Upplýsingar úr klínískri rannsókn og eftir markaðssetningu benda ekki til þess að öryggi lyfsins sé ólíkt hjá mismunandi undirhópum barna eða frábrugðið öryggi lyfsins hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ef einstaklingar sem ástunda eðlilegt matarræði, án takmörkunar á týrósinu og fenýlalaníni, neyta nitisínóns af vangá hljóttast af því hækkuð týrósingildi. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd eiturverkunum á augu, húð og taugakerfi. Takmörkun á týrósinu og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra. Engar upplýsingar liggja fyrir um sértæka meðferð við ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf. Ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16A X04.

Verkunarháttur

Nitísínón er samkeppnishemill við 4-hýdroxýfenýlpýrúvat díoxýgenasa, sem er annað skrefið í umbroti týrósin. Með því að hamla eðlilegu niðurbroti týrósin hjá sjúklingum með HT-1 og AKU, kemur nitísínón í veg fyrir uppsöfnun skaðlegra umbrotsefna í kjölfar myndunar 4-hýdroxýfenýlpýrúvat díoxýgenasa.

Hinn lífefnafræðilegi galli sem einkennir HT-1 felst í skorti á fúmarýlasetóasetat hýdrólýasa, sem er lokaensímið í niðurbroti týrósin. Nitísínón kemur í veg fyrir uppsöfnun hinna eitruðu milliefna maleylasetóasetats og fúmarýlasetóasetats. Að öðrum kosti breytast þessi milliefni í hin eitruðu umbrotsefni, súkkínýlasetón og súkkínýlasetóasetat. Súkkínýlasetón hamlar efnasmíðaferli porfýrins, sem veldur uppsöfnun 5-amínólevúlínats.

Hinn lífefnafræðilegi galli sem einkennir AKU felst í skorti á hómógentísat 1,2 díoxýgenasa, þriðja ensíminu í niðurbroti týrósin. Nitísínón kemur í veg fyrir uppsöfnun hins skaðlega umbrotsefnis hómógentís sýru (HGA) sem að öðrum kosti leiðir til vefjadökkunar í liðum og brjóska og þar með þróun klínískra einkenna sjúkdómsins.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með HT-1 veldur meðferð með nitísínóni því að umbrot porfýrins færast í eðlilegt horf þannig að virkni porfóbílínógen-sýntasa í rauðkornum verður eðlileg og 5-amínólevúlínats í þvagi sömuleiðis, útskilnaður súkkínýlasetóns í þvagi minnkar, styrkur týrósin í plasma eykst og útskilnaður fenólínsýru í þvagi eykst. Upplýsingar sem liggja fyrir úr meðferðarrannsókn benda til þess að hjá yfir 90 % sjúklinga hafi súkkínýlasetón í þvagi færst í eðlilegt horf á fyrstu viku meðferðar. Súkkínýlasetón ætti ekki að greinast í þvagi eða plasma þegar skammtur nitísínóns hefur verið aðlagður eins og best verður á kosið.

Hjá sjúklingum með AKU dregur meðferð með nitísínóni úr uppsöfnun HGA. Fyrirliggjandi gögn úr klínískri rannsókn sýna 99,7 % lækkun á HGA í þvagi og 98,8 % lækkun á HGA í sermi eftir meðferð með nitísínóni samanborið við ómeðhöndlaða samanburðarsjúklinga eftir 12 mánaða meðferð.

Verkun og öryggi við HT-1

Klíníska rannsóknin var opin og án samanburðar. Skömmtunartíðnin í rannsókninni var tvisvar á dag. Lífslíkur eftir 2, 4 og 6 ára meðferð með nitísínóni eru teknar saman í töflunni hér að neðan.

Tafla 2. Líkur á lifun eftir meðferð með nitísínóni

| NTBC rannsókn (N = 250) | | | |
|----------------------------|------|------|------|
| Aldur við upphaf meðferðar | 2 ár | 4 ár | 6 ár |
| ≤ 2 mánuðir | 93 % | 93 % | 93 % |
| ≤ 6 mánuðir | 93 % | 93 % | 93 % |
| > 6 mánuðir | 96 % | 95 % | 95 % |
| Í heild | 94 % | 94 % | 94 % |

Gögn úr rannsókn sem var notuð til samanburðar (van Spronsen et al., 1994) sýndu fram á eftirfarandi

líflíkur.

Tafla 3. Líflíkur byggðar á sögulegum samanburði

| Aldur við upphaf einkenna | 1 ár | 2 ár |
|---------------------------|------|------|
| < 2 mánuðir | 38 % | 29 % |
| > 2-6 mánuðir | 74 % | 74 % |
| > 6 mánuðir | 96 % | 96 % |

Meðferð með nítisínóni reyndist einnig minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein samanborið við sögulegar upplýsingar um meðferð með takmörkunum í mataræði eingöngu. Þegar meðferð var hafin snemma reyndist það enn minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein.

Líkur á því að ekkert lifrarfrumukrabbamein kæmi fram eftir 2, 4 og 6 ár við meðferð með nítisínóni, hjá sjúklingum sem voru á aldrinum 24 mánaða eða yngri við upphaf meðferðar og hjá þeim sem voru eldri en 24 mánaða við upphaf meðferðar, koma fram í eftirfarandi töflu:

Tafla 4. Líkur á að HCC þróist ekki meðan á meðferð með nítisínóni stendur

| NTBC rannsókn (N=250) | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------|------------|------------|------------|---|-------------------|-------------------|
| | Fjöldi sjúklinga | | | | Líkur á engu lifrarfrumukrabbameini (95 % öryggisbil) | | |
| | við upphaf | eftir 2 ár | eftir 4 ár | eftir 6 ár | eftir 2 ár | eftir 4 ár | eftir 6 ár |
| Allir sjúklingar | 250 | 155 | 86 | 15 | 98 % (95; 100) | 94 % (90; 98) | 91 % (81; 100) |
| Aldur við upphaf ≤ 24 mánuðir | 193 | 114 | 61 | 8 | 99 % (98; 100) | 99 % (97; 100) | 99 % (94; 100) |
| Aldur við upphaf > 24 mánuðir | 57 | 41 | 25 | 8 | 92 % (84; 100) | 82 % (70; 95) | 75 % (56; 95) |

Í alþjóðlegri könnun á sjúklingum með HT-1 í meðferð með takmörkunum á mataræði eingöngu kom í ljós að lifrarfrumukrabbamein hafði greinst hjá 18 % sjúklinga á aldrinum 2 ára og eldri.

Rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf, verkun og öryggi skömmunar einu sinni á dag samanborið við skömmun tvisvar á dag hjá 19 sjúklingum með HT-1. Enginn klínískt marktækur munur var á aukaverkunum eða öðru öryggismati á milli skömmunar einu sinni eða tvisvar á dag. Enginn sjúklingur sýndi greinanleg súkkínýlasetóngildi í lok meðferðar með skömmun einu sinni á dag. Rannsóknin gefur til kynna að gjöf einu sinni á dag sé örugg og áhrifarík fyrir sjúklinga á öllum aldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd < 20 kg.

Verkun og öryggi við AKU

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi 10 mg af nítisínóni einu sinni á dag við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með AKU í slembiraðaðri, 48 mánaða samanburðarrannsókn með samhlíða hópum án meðferðar (no-treatment) hjá 138 sjúklingum (69 fengu meðferð með nítisínóni), sem var blinduð fyrir matsaðilum (evaluator blinded). Aðalendapunkturinn var áhrifin á gildi HGA í þvagi; 99,7 % lækkuð eftir meðferð með nítisínóni samanborið við ómeðhöndlaða samanburðarsjúklinga kom í ljós eftir 12 mánuði. Sýnt var fram á að meðferð með nítisínóni hafði tölfræðilega marktæk jákvæð áhrif á cAKUSSI, litarefni í augum, litarefni í eyrum, beinrýrð í mjöðm og fjölda verkjaðra hryggjarsvæða samanborið við ómeðhöndlaða samanburðarsjúklinga. cAKUSSI er samsett stig fyrir litarefni í augum og eyrum, steina í nýrum og blöðruhálskirtli, ósæðarþröng, beinrýrð, beinbrot, rof í sinum/liðböndum/vöðvum, herðakistil, hryggskekkju, liðskipti og aðrar birtingarmyndir AKU. Þessi lækkuðu HGA gildi hjá sjúklingum sem fengu nítisínón hægðu þannig á vefjadökknunarferlinu og

drógu úr klínískum einkennum, sem leiddi til hægari framvindu sjúkdómsins.

Tilkynnt var um tilvik tengd augum, svo sem glærurvilla og augnverk, sýkingar, höfuðverk og þyngdaraukningu, með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengum eðferð með nítisínóni heldur en hjá ómeðhöndluðum sjúklingum. Glærurvilli leiddi til þess að stöðva þurfti meðferð tímabundið eða varanlega hjá 14 % sjúklinga sem fengu nítisínón en gekk til baka þegar meðferð með nítisínóni var hætt.

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga > 70 ára.

5.2 Lyfjahvörf

Engar rannsóknir hafa farið fram sérstaklega til að kanna frásog, dreifingu, umbrot og brotthvarf nítisínóns. Hjá 23 heilbrigðum sjálfboðaliðum var lokahelmingunartími (miðgildi) nítisínóns í plasma 59 klst. (á bilinu 41 til 74 klst.) eftir að gefinn hafði verið stakur skammtur af Nityr töflum (10 mg).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur verið framkvæmd hjá 207 einstaklinga hópi HT-1 sjúklinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að úthreinsun væri 0,0956 l/kg líkamsþyngdar/dag og helmingunartími 52,1 klst.

Rannsóknir *in vitro* þar sem notuð voru frymisnet úr mannalifrum og cDNA-tjáð P450 ensím hafa sýnt takmarkað CYP 3A4-miðlað umbrot.

Á grundvelli upplýsinga úr klínískri rannsókn á milliverkunum þar sem 80 mg af nítisínóni voru gefin við stöðugt ástand olli nítisínón 2,3-faldri aukningu AUC_{∞} hjá CYP 2C9 hvarfefninu tólbútamíði, sem gefur til kynna í meðallagi mikla hemlun CYP 2C9. Nítisínón olli u.þ.b. 30% lækun á AUC_{∞} klórsoxasóns, sem gaf til kynna veika virkjun CYP 2E1. Nítisínón hamlar ekki CYP 2D6 því AUC_{∞} metoprólóls varð ekki fyrir áhrifum af gjöf nítisínóns. AUC_{∞} fúrósemíðs jókst 1,7-falt, sem gaf til kynna veika hemlun OAT1/OAT3 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Á grundvelli rannsókna *in vitro* er ekki búist við að nítisínón hamli umbrotum sem verða fyrir milligöngu CYP 1A2, 2C19 eða 3A4 eða virki CYP 1A2, 2B6 eða 3A4/5. Ekki er búist við að nítisínón hamli flutningi sem verður fyrir milligöngu P-gp, BCRP eða OCT2. Ekki er búist við að sú þéttni nítisínóns í plasma sem næst við klínískar aðstæður hamli flutningi sem verður fyrir milligöngu OATP1B1 eða OATP1B3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Nítisínón hefur reynt hafa eiturvekanir á fósturvísi/fóstur hjá músum og kanínum þegar notaðar eru skammtastærðir sem eru sambærilegar og við klínískar aðstæður. Hjá kanínum framkallaði nítisínón skammtaháða aukningu á vansköpunum (naflahauli og kviðsliti) allt frá skömmtum sem voru 2,5-falt hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (2 mg/kg/dag).

Rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá músum sýndi tölfraðilega marktæka minnkun á lifun unga á fráfarutíma við 125-falt hærri útsetningargildi og minnkun á vexti unga við 25-falt hærri útsetningargildi en þann hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn, en tilhneigingar til neikvæðra áhrifa á lifun unga gætti frá skammtastærðinni 5 mg/kg/dag. Hjá rottum olli útsetning við neyslu mjólkur minnkaðri meðalþyngd unga og vefskemmdum í glæru.

Lyfið reyndist ekki hafa nein stökkbreytandi áhrif, en væg litningasundrandi áhrif í rannsóknum *in vitro*. Engar vísbendingar eru um eiturvekanir á erfðaeftni *in vivo* (smákjarnapróf hjá músum og (unscheduled DNA synthesis) próf á músarlifrum). Nítisínón reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá genskeyttum músum (TgrasH2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýseróldíbehenat
Laktósaeinhýdrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Innan geymsluþolstímans má sjúklingurinn geyma glasið í 2 mánuði eftir að pakning lyfsins hefur verið rofin, en eftir það verður að farga því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ferhýrnd 70 ml HDPE glös með innsigliðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP). Hvert glas inniheldur 60 töflur. Hver askja inniheldur 1 glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1290/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 04. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Írland

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Niðurlönd (Holland)

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nityr 10 mg töflur
nitisínón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg nitisínón.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa, sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.
Geymsluþol eftir opnun: 2 mánuðir
Dagsetning opnunar:

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2
D02 R296, Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1290/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nityr 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nityr 10 mg töflur
nitisínón
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM FJÖLDI EININGA

60 hylki

6. ANNAD

Inniheldur laktósa

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

Geymsluþol eftir opnun: 2 mánuðir

Dagsetning opunar:

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, Írland

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nityr 10 mg töflur

nitisínón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nityr og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nityr
3. Hvernig nota á Nityr
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nityr
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nityr og við hverju það er notað

Nityr inniheldur virka efnið nitisínón. Nityr er notað til að meðhöndla:

- sjaldgæfan sjúkdóm sem kallast arfgengur týrósíndreyri af gerð 1 hjá fullorðnum, unglíngum og börnum
- sjaldgæfan sjúkdóm sem kallast sortumiga (AKU) hjá fullorðnum

Þessir sjúkdómar valda því að líkaminn getur ekki brotið fullkomlega niður amínósýruna týrósín (amínósýrur eru byggingarhlutar próteina) og skaðleg efni myndast. Þessi efni safnast upp í líkamanum. Nityr hamlar niðurbroti týrósíns og veldur því þannig að skaðlegu efnin myndast ekki.

Við meðferð á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 verður þú að fylgja sérstöku mataræði þegar þú tekur þetta lyf þar sem týrósín helst í líkama þínum. Þetta sérstaka mataræði inniheldur lítið af týrósíni og fenýlalaníni (önnur amínósýra).

Við meðferð á AKU gæti læknirinn ráðlagt þér að fylgja sérstöku matarræði.

2. Áður en byrjað er að nota Nityr

Ekki má nota Nityr

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nitisínóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur þetta lyf, sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Nityr er notað.

- Augnlæknir mun skoða augun fyrir og reglulega meðan á meðferð með nitisínóni stendur. Ef þú verður rauð/ur í augum eða færð önnur teikn um áhrif á augun, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn til að komast í augnskoðun. Augnvandamál gætu verið teikn um að ekki sé nægilega gætt að mataræði (sjá kafla 4).

Meðan á meðferð stendur verða teknar blóðprufur til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferð sé fullnægjandi og til að tryggja að engar hugsanlegar aukaverkanir séu að valda blóðvandamálum.

Ef þú færð Nityr til meðferðar á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 verður fylgst með lifrinni með reglulegu millibili því að sjúkdómurinn hefur áhrif á lifrina.

Lækniseftirlit skal fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Notkun annarra lyfja samhliða Nityr

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nityr getur truflað virkni annarra lyfja, á borð við:

- Lyf við flogaveiki (á borð við fenýtóín)
- Lyf sem draga úr blóðstorknun (á borð við warfarín)

Notkun Nityr með mat

Nityr má taka með eða án matar meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Öryggi þessa lyfs hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum né konum með barn á brjósti.

Vinsamlegast hafðu samband við lækninn ef þú ráðgerir að verða þunguð. Ef þú verður þunguð ber þér að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að taka þetta lyf, sjá kaflann „Ekki má nota Nityr“.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. En ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á sjónina ættir þú ekki að aka eða nota vélar fyrr en sjónin er aftur orðin eðlileg (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Nityr inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Nityr

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Við arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 skal læknir sem reynslu hefur af meðferð sjúklinga með sjúkdóminn hefja og hafa umsjón með meðferð með þessu lyfi.

Við arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 er ráðlagður dagskammtur til inntöku 1 mg/kg líkamsþyngdar. Læknirinn mun aðlaga skammta fyrir þig.

Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Við AKU er ráðlagður skammtur 10 mg einu sinni á dag.

Sjúklingum sem eiga í vandræðum með að kyngja Nityr töflunum í heilu lagi er ráðlagt að taka nitísínón á öðru formi.

Ef tekinn er stærri skammtur Nityr en mælt er fyrir um

Hafðu sambandi við lækninn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er, ef þú hefur tekið stærri skammt af þessu lyfi en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að taka Nityr

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir skammti, hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Nityr

Leitaðu til læknisins ef þér finnst lyfið ekki verka eins og til er ætlast. Ekki breyta skammti eða hætta meðferð án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú tekur eftir aukaverkunum sem tengjast augunum skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn til að komast í augnskoðun. Meðferð með nítisínóni veldur hækkun á týrósingildi í blóði sem getur valdið einkennum frá augum. Hjá sjúklingum með arfgengan týrósíndreyra af gerð 1 er algengt að tilkynnt sé um aukaverkanir frá augum (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum) af völdum hækkunar á týrósingildum eins og bólgu í auga (tárubólgu), ógegnisæi og bólgu í hornhimnu (glærubólga), ljósnæmi (ljósfælni) og augnverk. Bólga í augnloki (hvarmabólga) er sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Hjá sjúklingum með AKU er mjög oft tilkynnt um aukaverkanirnar ertingu í augum (glærukvilla) og augnverk (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með arfgengan týrósíndreyra af gerð 1 eru taldar upp hér að neðan:

Aðrar algengar aukaverkanir

- minnkaður fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð) og hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), skortur á tilteknum hvítum blóðkornum (kyrningafæð).

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir

- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun),
- kláði, húðbólga (skinnflagningsbólga), útbrot.

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með aKU eru taldar upp hér að neðan:

Aðrar algengar aukaverkanir

- berkjubólga
- lungnabólga
- kláði, útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nityr

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

Innan geymsluþolstímans má sjúklingurinn geyma glasið í 2 mánuði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, en eftir það verður að farga því.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nityr inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nitisínón.
- Hver tafla inniheldur 10 mg nitisínón.
- Önnur innihaldsefni eru glýseróldíbehenat og laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „Nityr inniheldur laktósa“).

Lýsing á útliti Nityr og pakkningastærðir

Nityr eru hvítar tildrapplitaðar, kringlóttar flatar töflur, hugsanlega með gulum eða brúnum dílum, merktar „L“ á annarri hliðinni og „10“ á hinn hliðinni.

Nityr er fánlegt í lyfjaglassi sem inniheldur 60 töflur.

Markaðsleyfishafi

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, Írland

Framleiðandi

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath,

K32 YD60, Írland

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142

6604 LV Wijchen

Niðurlönd (Holland)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.