

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nitisinone MDK 2 mg cietās kapsulas
Nitisinone MDK 5 mg cietās kapsulas
Nitisinone MDK 10 mg cietās kapsulas
Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nitisinone MDK 2 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 2 mg nitisinona (*nitisinone*).

Nitisinone MDK 5 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 5 mg nitisinona (*nitisinone*).

Nitisinone MDK 10 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 10 mg nitisinona (*nitisinone*).

Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 20 mg nitisinona (*nitisinone*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.

Nitisinone MDK 2 mg cietās kapsulas

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (15,7 mm), uz vāciņa iespiests uzraksts ar melnu tinti „2 mg” un uz korpusa – „Nitisinone”.

Nitisinone MDK 5 mg cietās kapsulas

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (15,7 mm), uz vāciņa iespiests uzraksts ar melnu tinti „5 mg” un uz korpusa – „Nitisinone”.

Nitisinone MDK 10 mg cietās kapsulas

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (15,7 mm), uz vāciņa iespiests uzraksts ar melnu tinti „10 mg” un uz korpusa – „Nitisinone”.

Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (15,7 mm), uz vāciņa iespiests uzraksts ar melnu tinti „20 mg” un uz korpusa – „Nitisinone”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušo un pediatriko (jebkurā vecuma diapazonā) pacientu, kuriem ir apstiprināta iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas (HT-1) diagnoze, ārstēšana kombinācijā ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem diētā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Nitisinona terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HT-1 pacientu ārstēšanā.

Devas

Visu slimības genotipu ārstēšana ir jāuzsāk maksimāli agrīnā stadijā, lai palielinātu kopējo dzīvildzi un novērstu komplikācijas, piemēram, aknu mazspēju, aknu vēzi un nieru slimību. Papildus nitisinona terapijai nepieciešama fenilalanīna un tirozīna samazināšana uzturā, kā arī jāseko aminoskābju līmenim plazmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamā sākotnējā dienas deva pediatrikajā un pieaugušo populācijā, lietojot iekšķīgi, ir 1 mg/kg ķermeņa masas. Nitisinona deva ir jāpielāgo individuāli. Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā kopējo dienas ieteicams sadalīt devu uz divām lietošanas reizēm dienā.

Devu pielāgošana

Veicot regulāro novērošanu, ieteicams sekot sukcinilacetona līmenim urīnā, aknu darbības rādītājiem un alfa-fetoproteīna līmenim (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja mēnesi pēc nitisinona ārstēšanas kursa sākuma urīnā vēl joprojām ir konstatējams sukcinilacetons, nitisinona deva ir jāpalielina līdz 1,5 mg/kg ķermeņa masas/dienā. Pēc visu bioloģisko parametru izvērtēšanas var būt nepieciešama dienas deva 2 mg/kg ķermeņa masas dienā. Šī deva ir jāuzskata par maksimālo devu visiem pacientiem.

Ja bioķīmiskā atbildes reakcija ir apmierinoša, deva ir jāpielāgo tikai atbilstoši ķermeņa masas pieaugumam.

Tomēr, papildus iepriekš minētajiem testiem, terapijas uzsākšanas laikā, pārejot no devu lietošanas divas reizes dienā uz lietošanu reizi dienā vai arī pasliktināšanās gadījumā, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt visus pieejamos bioķīmiskos parametrus (t.i., sukcinilacetona līmenis plazmā, urīna 5-aminolevulinātam (ALA) un eritrocītu porfobilinogēna (PBG)-sintēzes aktivitātēm.

Īpašas populācijas

Nav speciālu ieteikumu par devām gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Pediatrikā populācija

Ieteicamā deva mg/kg ķermeņa masas bērniem un pieaugušajiem ir vienāda.

Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā kopējo dienas devu ieteicams sadalīt uz divām lietošanas reizēm dienā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tieši pirms lietošanas kapsulu var atvērt, un tās saturu izšķīdināt nelielā ūdens daudzumā vai speciāla sastāva pārtikā.

Pediatrikajiem pacientiem, kuriem ir grūtības norīt kapsulas, ir pieejamas arī citas zāļu formas.

Ja nitisinona terapija ir sākta, lietojot to kopā ar uzturu, šo lietošanas veidu ir ieteicams turpināt regulāri; skatīt 4.5. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Mātes, kuras lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzraudzības vizītes nepieciešamas reizi 6 mēnešos; blakusparādību gadījumā ieteicami īsāki intervāli starp vizītēm.

Tirozīna līmeņa plazmā uzraudzība

Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri, vismaz reizi gadā, ieteicams veikt acu izmeklējumus ar spraugas lampu. Pacientam, kuriem nitisinona terapijas laikā novērojami redzes traucējumi, nekavējoties nepieciešama oftalmologa konsultācija. Ir jānodrošina, ka pacients ievēro viņam noteikto diētu, un jānosaka tirozīna koncentrācija plazmā. Ja tirozīna līmenis plazmā pārsniedz 500 mikromolus/l, ir jāievēro diēta ar stingrākiem tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem. Tirozīna līmeņa plazmā pazemināšanai nav ieteicams samazināt vai pārtraukt nitisinona lietošanu, jo metaboliskais defekts var izraisīt pacienta klīniskā stāvokļa pasliktināšanos.

Aknu darbības uzraudzība

Regulāri jāuzrauga aknu darbība, nosakot aknu funkcionālos rādītājus un veicot aknu attēlagnostiskos izmeklējumus. Ieteicams uzraudzīt arī alfa-fetoproteīna koncentrāciju serumā. Alfa-fetoproteīna koncentrācijas serumā palielināšanās var norādīt uz neatbilstošu ārstēšanu. Pacientiem, kuriem palielinās alfa-fetoproteīna daudzums vai aknās konstatē mezgliņu pazīmes, vienmēr jāpārbauda, vai nav ļaundabīgs audzējs aknās.

Trombocītu un leukocītu skaita uzraudzība

Ieteicama regulāra trombocītu un leukocītu skaita pārbaude, jo klīnisko pētījumu laikā novēroti daži atgriezeniskas trombocitopēnijas un leukopēnijas gadījumi.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nitisinons ir vidēji spēcīgs CYP2C9 inhibitors. Tāpēc ārstēšana ar nitisinonu var palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē CYP2C9. Pacienti, kuri vienlaicīgi ar nitisinonu lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras metabolizē CYP2C9, piemēram, varfarīnu vai fenitoīnu, rūpīgi jāuzrauga. Var būt nepieciešama šo vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro nitisinonu metabolizē CYP 3A\$, tāpēc, lietojot nitisinonu vienlaikus ar šī enzīma inhibitoriem vai inducētājiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskajā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons ir vidēji spēcīgs CYP2C9 inhibitors (tolbutamīda AUC palielinājās 2,3 reizes), tāpēc ārstēšana ar nitisinonu var palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē CYP2C9 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nitisinons ir vājš CYP2E1 induktors (hlorzoksazona AUC samazinājās par 30%) un vājš OAT1 un OAT3 inhibitors (furosemīda AUC palielinājās 1,7 reizes), bet nitisinons neinhibēja CYP 2D6 (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Oficiāli mijiedarbības pētījumi Nitisinone MDK cietajām kapsulām kopā ar uzturu nav veikti. Tomēr nitisinons ir ticis lietots kopā ar uzturu efektivitātes un drošuma datu izstrādes laikā. Tādēļ gadījumā, ja nitisinona terapija ar Nitisinone MDK cietajām kapsulām ir sākta, lietojot kopā ar uzturu, šo lietošanas veidu ir ieteicams turpināt regulāri; skatīt 4.2. apakšpunktu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par nitisinona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Nitisinone MDK grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar nitisinonu. Cilvēkiem nitisinons šķērso placentas barjeru.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nitisinons izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta nevēlama postnatālā iedarbība, uzņemot nitisinonu ar pienu. Tādēļ mātes, kuras lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nevar izslēgt risku zīdaiņim (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav datu par nitisinona ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nitisinone maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar acīm (skatīt 4.8. apakšpunktu), var ietekmēt redzi. Ja redze ir ietekmēta, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr šis simptoms nav mazinājies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pēc iedarbības mehānisma nitisinons paaugstina tirozīna līmeni visiem ar nitisinonu ārstētajiem pacientiem. Tāpēc bieži novēro ar acīm saistītas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar paaugstinātu tirozīna līmeni, piemēram, konjunktivītu, radzenes apduļķošanu, keratītu, fotofobiju un sāpes acīs. Citas bieži novērotas nevēlamās blakusparādības ietver trombocitopēniju, leukopēniju un granulocitopēniju. Retāk var rasties ekzfoliatīvs dermatīts.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, klasificējot pēc MedDRA orgānu sistēmas grupas un to absolūtā novērošanas biežuma, balstās uz klīniskā pētījuma un pēcreģistrācijas lietošanas datiem. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

MedDRA orgānu sistēma grupa	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija, leikopēnija, granulocitopēnija
	Retāk	Leikocitoze
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs
	Retāk	Blefarīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Eksfoliatīvs dermatīts, eritematozi izsitumi, nieze
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts tirozīna līmenis

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nitisinona terapija izraisa paaugstinātu tirozīna līmeni. Paaugstināts tirozīna līmenis saistīts ar tādām ar acīm saistītām nevēlamām blakusparādībām kā radzenes apduļķošanās un hiperkeratotiski bojājumi. Tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem uzturā vajadzētu ierobežot ar šāda veida tirozinēmiju saistīto toksicitāti, pazeminot tirozīna līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos granulocitopēnija tikai retāk bija smaga ($<0,5 \times 10^9/l$), un tā nebija saistīta ar infekcijām. Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja MeDRA orgānu sistēmu grupu „Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi”, mazinājās, turpinot nitisinona terapiju.

Pediatriskā populācija

Drošuma profils galvenokārt pamatots pediatriskajā populācijā, jo nitisinona terapija jāsaņem, tiklīdz ir diagnosticēta HT-1. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas dati neliecina, ka drošuma profils atšķiras dažādām pediatriskās populācijas apakšgrupām vai atšķiras no drošuma profila pieaugušajiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nejauši norijot nitisinonu, cilvēkam, kurš uzturā lieto pārtiku bez tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem, var paaugstināties tirozīna līmenis. Paaugstināts tirozīna līmenis ir saistīts ar acu, ādas un nervu sistēmas toksicitāti. Tirozīna un fenilalanīna ierobežošanai diētā vajadzētu samazināt toksicitāti, kas saistīta ar šo tirozinēmijas veidu. Informācija par īpašu ārstēšanu pārdozēšanas gadījumā nav pieejama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi. Dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX04.

Darbības mehānisms

HT-1 bioķīmiskais defekts ir fumarilacetoacetāta hidrolāzes trūkums, kas ir pēdējais enzīms tirozīna katabolisma ceļā. Nitisinons ir konkurējošs 4-hidroksifenilpiruvāta dioksigenāzes inhibitors, enzīms, kas tirozīna katabolisma ceļā ir pirms fumarilacetoacetāta hidrolīzes. Nomācot normālo tirozīna katabolismu pacientiem ar HT-1, nitisinons novērš toksisko starpproduktu maleilacetoacetāta un fumarilacetoacetāta uzkrāšanos. Pacienti ar HT1 šie starpprodukti tiek pārvērsti toksiskajos metabolītos sukcinilacetonā un sukcinilacetoacetātā. Sukcinilacetons nomāc porfirīna sintēzes ceļu, kas rada 5-aminolevulināta uzkrāšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Nitisinona terapija normalizē porfirīna metabolismu ar normālu eritrocītu porfobilinogēna sintāzes aktivitāti un urīna 5-aminolevulinātu, samazinātu sukcinilacetona izdalīšanos urīnā, palielinātu tirozīna koncentrāciju plazmā un palielinātu fenolskābju izdalīšanos urīnā. Pieejamie klīnisko pētījumu dati liecina, ka vairāk nekā 90% pacientu sukcinilacetona daudzums urīnā bija normalizējies pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Ja nitisinona deva ir noteikta pareizi, sukcinilacetonam nevajadzētu būt nosakāmam ne urīnā, ne plazmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskais pētījums bija atklāts un nekontrolēts. Lietošanas biežums šajā pētījumā bija divas reizes dienā. Dzīvildzes iespējamība pēc 2, 4 un 6 gadiem ilgas nitisinona terapijas ir apkopota tālāk tabulā.

NTBC pētījums (N=250)			
Vecums terapijas sākumā	2 gadi	4 gadi	6 gadi
≤ 2 mēneši	93%	93%	93%
≤ 6 mēneši	93%	93%	93%
> 6 mēneši	96%	95%	95%
Kopumā	94%	94%	94%

Dati no pētījuma, kuru izmantoja kā vēsturiskās kontroles elementu (van Spronsen u.c., 1994), uzrādīja šādus dzīvildzes iespējamības datus.

Vecums, kad parādījās simptomi	1 gads	2 gadi
< 2 mēneši	38%	29%
2-6 mēneši	74%	74%
> 6 mēneši	96%	96%

Tika atklāts, ka ārstēšana ar nitisinonu samazina hepatocelulāras karcinomas (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rašanās iespēju, ja salīdzina ar vēsturiskajiem datiem par ārstēšanu tikai ar uztura ierobežojumiem. Tika atklāts, ka, savlaicīgi uzsākot ārstēšanu, samazinās hepatocelulāras karcinomas attīstības risks.

Iespējamība, ka 2, 4 un 6 gadu laikā neradīsies HCC, lietojot nitisinonu pacientiem, kuri terapijas sākumā bija 24 mēnešus veci vai jaunāki, un tiem, kuri terapijas sākumā bija vecāki par 24 mēnešiem, ir parādīta šajā tabulā.

NTBC pētījums (N=250)							
	Pacientu skaits				Iespējamība, ka nebūs HCC (95% ticamības intervāls)		
	Sākumā	Pēc 2 gadiem	Pēc 4 gadiem	Pēc 6 gadiem	Pēc 2 gadiem	Pēc 4 gadiem	Pēc 6 gadiem
Visi pacienti	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Sākšanas vecums ≤ 24 mēneši	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Sākšanas vecums > 24 mēneši	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Starptautiskā izpētē par HT-1 pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar uztura ierobežojumiem, tika konstatēts, ka HCC diagnosticēta 18% no visiem pacientiem vecumā no 2 gadiem.

Tika veikts pētījums, lai 19 pacientiem ar HT-1 novērtētu FK, efektivitāti un drošumu lietošanai reizi dienā, salīdzinot ar lietošanu divas reizes dienā. Klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamajās blakusparādībās vai atšķirības citos drošuma novērtējumos starp lietošanu reizi dienā un divām reizēm dienā netika novērotas. Nevienam pacientam terapijas beigās pēc lietošanas reizi dienā nebija nosakāms sukcinilacetona (SA) līmenis. Pētījums norādīja, ka lietošana reizi dienā ir droša un efektīva visu vecumu pacientiem. Tomēr dati par lietošanu pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Oficiāli pētījumi par nitisinona uzsūkšanos, izplatīšanos, metabolismu un elimināciju nav veikti. 10 veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem pēc vienreizējas nitisinona kapsulu devas (1 mg/kg ķermeņa masas) terminālais nitisinona pusperiods plazmā (mediāna) bija 54 stundas (diapazons no 39 līdz 86 stundām). Populācijas farmakokinētikas analīze veikta 207 HT-1 pacientu grupā. Klīrenss un pusperiods noteikts attiecīgi 0,0956 l/kg ķermeņa masas/dienā un 52,1 stunda.

In vitro pētījumi, kuros izmantotas cilvēka aknu mikrosomas un cDNS-izteiktie P450 enzīmi, ir uzrādījuši ierobežotu CYP 3A4 mediēto metabolismu.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons 2,3 reizes palielināja CYP2C9 substrāta tolbutamīda AUC_{∞} , kas liecina par vidēji spēcīgu CYP2C9 inhibīciju. Nitisinons par aptuveni 30% samazināja hlorzoksazona AUC_{∞} , kas liecina par vāju CYP2E1 indukciju. Nitisinons neinhibē CYP 2D6, jo nitisinona lietošana neietekmēja metoprolola AUC_{∞} . Furosemīda AUC_{∞} palielinājās 1,7 reizes, liecinot par vāju OAT1/OAT3 inhibīciju (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nitisinonam nevajadzētu nomākt CYP 1A2, 2C19 vai 3A4 mediēto metabolismu vai inducēt CYP 1A2, 2B6 vai 3A4/5. Nitisinonam nevajadzētu inhibēt P-gp, BCRP vai OCT2 mediēto transportu. Nav paredzams, ka nitisinona koncentrācija plazmā, kas tiek sasniegta klīniskās lietošanas apstākļos, varētu inhibēt OATP1B1, OATP1B3 mediēto transportu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nitisinona lietošana ir uzrādījusi embriofetālu toksicitāti pelēm un trušiem klīniski nozīmīgās devās. Trušiem nitisinons ierosināja ar devu saistītu malformāciju veidošanos (nabas trūci un iedzimtu vēdera priekšējās sienas spraugu), sākot ar devu līmeni, kas 2,5-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (2 mg/kg/dienā).

Pirms- un pēcdzemdību attīstības pētījumā pelēm novēroja statistiski nozīmīgi samazinātu mazuļu izdzīvošanu un augšanu zīdīšanas periodā, izmantojot devu līmeni, kas attiecīgi 125 un 25-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, un tendence negatīvai ietekmei uz mazuļu izdzīvošanu sākās no devas 5 mg/kg dienā. Žurkām uzņemšana ar pienu izraisīja mazuļu vidējā svara samazināšanos un radzenes bojājumus.

In vitro pētījumos netika novērotas mutagēniskas izmaiņas, bet tika novērota neliela klastogēna aktivitāte. *In vivo* pētījumos netika novērota genotoksicitāte (peļu mikrokodoliņu tests un neplānots DNS sintēzes tests peļu aknās). Nitisinons neuzrādīja kancerogenitātes potenciālu 26 nedēļu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēniskām pelēm (TgrasH2).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

preželatinizēta kukurūzas ciete

Kapsulas apvalks

želatīns

titāna dioksīds (E 171)

Uzdrukas tinte

melnais dzelzs oksīds (E 172)

šellaka

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg un 10 mg cietās kapsulas

2 gadi.

Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Alternatīvi, kapsulas var uzglabāt vienu periodu, kas nav ilgāks par 2 mēnešiem, temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Ja kapsula ir atvērta

Ja kapsula tiek atvērta un saturs suspendēts nelielā ūdens daudzumā vai speciāla sastāva pārtikā (skatīt 4.2. apakšpunktā), suspendētais pulveris ir jāizlieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pudeles pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna plastmasas pudele ar zema blīvuma polietilēna plastmasas vāciņu. Pudelē ir 60 kapsulas.

Katrā kartona iepakojumā ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nitisinone MDK 2 mg cietās kapsulas
nitisinone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 2 mg nitisinona

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/ 17/1217/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nitisinone MDK 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nitisinone MDK 2 mg cietās kapsulas
nitisinone
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas, zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 2 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 cietās kapsulas

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nitisinone MDK 5 mg cietās kapsulas
nitisinone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 5 mg nitisinona

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/ 17/1217/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nitisinone MDK 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nitisinone MDK 5 mg cietās kapsulas
nitisinone
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas, zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 2 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 cietās kapsulas

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nitisinone MDK 10 mg cietās kapsulas
nitisinone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 10 mg nitisinona

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/ 17/1217/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nitisinone MDK 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PUDELES UZLĪME
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nitisinone MDK 10 mg cietās kapsulas
nitisinone
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas, zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 2 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

60 cietās kapsulas

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas
nitisinone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 20 mg nitisinona

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/ 17/1217/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nitisinone MDK 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas
nitisinone
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas, zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 2 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 cietās kapsulas

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

MendeliKABS Europe Limited

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Nitisinone MDK 2 mg cietās kapsulas
Nitisinone MDK 5 mg cietās kapsulas
Nitisinone MDK 10 mg cietās kapsulas
Nitisinone MDK 20 mg cietās kapsulas

nitisinone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nitisinone MDK un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nitisinone MDK lietošanas
3. Kā lietot Nitisinone MDK
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nitisinone MDK
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nitisinone MDK un kādam nolūkam to lieto

Nitisinone MDK satur aktīvo vielu nitisinonu. Šīs zāles lieto retas slimības, ko sauc par iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju, ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (jebkurā vecuma diapazonā).

Šīs slimības gadījumā Jūsu organisms nav spējīgs pilnīgi sadalīt aminoskābi tirozīnu (aminoskābes ir mūsu olbaltumvielas veidojošās sastāvdaļas), veidojot kaitīgas vielas. Šīs vielas uzkrājas Jūsu organismā. Nitisinone MDK bloķē tirozīna sadalīšanos, un kaitīgās vielas nerodas.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums ir jāievēro speciāla diēta, jo tirozīns saglabāsies Jūsu organismā. Šī speciālā diēta balstās uz zemu tirozīna un fenilalanīna (citas aminoskābes) saturu.

2. Kas Jums jāzina pirms Nitisinone MDK lietošanas

Nelietojiet Nitisinone MDK šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nitisinonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nebarojiet ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles, skatīt punktu „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nitisinone MDK lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri Jūsu acis pārbaudīs acu ārsts. Ja Jums novērojams acu apsārtums vai citas ar acīm saistītas pazīmes vai ietekme, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Acu problēmas var liecināt par neatbilstošu diētas kontroli (skatīt 4.punktu).

Lai ārsts varētu pārbaudīt terapijas atbilstību un pārliecināties, vai nav asins traucējumus radošu blakusparādību, ārstēšanās laikā tiks ņemti asins paraugi.

Jums regulāri tiks pārbaudītas aknas, jo slimība atstāj iespaidu uz aknām.

Ik pēc 6 mēnešiem Jūsu ārstam jāveic atkārtotas pārbaudes. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, ir ieteicams veikt atkārtotās pārbaudes biežāk.

Citas zāles un Nitisinone MDK

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nitisinons var ietekmēt citu zāļu iedarbību, piemēram:

- zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, fenitoīns);
- zāles asins šķidrināšanai (piemēram, varfarīns).

Nitisinone MDK kopā ar uzturu

Ja esat uzsācis ārstēšanu ar nitisinonu, lietojot zāles kopā ar uzturu, ieteicams to turpināt lietot kopā ar uzturu visu terapijas laiku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šo zāļu lietošanas drošums grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā nav izpētīts.

Lūdzu, sazinieties ar ārstu, ja plānojat grūtniecību. Ja Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti; skatīt punktu „Nelietojiet Nitisinone MDK šādos gadījumos”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja Jums rodas nevēlamas blakusparādības, kas ietekmē redzi, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr Jūsu redze nav atgriezusies normas robežās (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

3. Kā lietot Nitisinone MDK

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana ar šīm zālēm ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi šīs slimības (iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas) ārstēšanā.

Ieteicamā kopējā dienas deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas iekšķīgi. Ārsts devu Jums pielāgos individuāli. Devu ieteicams lietot reizi dienā.

Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā kopējo dienas devu ieteicams sadalīt uz divām lietošanas reizēm dienā.

Ja kapsulu norīšana Jums rada problēmas, Jūs varat kapsulu atvērt un sajaukt pulveri ar nelielu ūdens daudzumu vai speciālo pārtiku tieši pirms zāļu lietošanas.

Ja esat lietojis Nitisinone MDK vairāk kā noteikts

Ja Jūs esat lietojis šīs zāles vairāk kā vajadzētu, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Nitisinone MDK

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis lietot devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Nitisinone MDK

Ja Jums liekas, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu. Nemainiet devas lielumu un nepārtrauciet ārstēšanās kursu, nesaskaņojot to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam, farmaceitam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat jebkādas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar acīm, nekavējoties informējiet par tām ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Nitisinona terapija paaugstina tirozīna līmeni asinīs, kas var izraisīt ar acīm saistītus simptomus. Bieži novērotas ar acīm saistītas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ko izraisa paaugstināts tirozīna līmenis, ir acs iekaisums (konjunktivīts), radzenes apduļķošanās un radzenes iekaisums (keratīts), jutīgums pret gaismu (fotofobija), acu sāpes. Acu plakstiņu iekaisums (blefarīts) ir retāka blakusparādība (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Citas biežas blakusparādības

- Samazināts trombocītu (trombocitopēnija) un balto asins šūnu (leikopēnija) skaits, noteiktu balto asins šūnu nepietiekamība (granulocitopēnija).

Citas retākas blakusparādības

- Palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze).
- Nieze, ādas iekaisums (eksfoliatīvs dermatīts), izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nitisinone MDK

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc attiecīgi „EXP” un “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc zāļu pudeles pirmās atvēršanas zāles var uzglabāt vienreizēju periodu, kas nav ilgāks par 2 mēnešiem, temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Neaizmirstiet atzīmēt uz pudeles etiķetes datumu, kad tā izņemta no ledusskapja.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicājiel farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nitisinone MDK satur

- Aktīvā viela ir nitisinons.
Nitisinone MDK 2 mg: katra kapsula satur 2 mg nitisinona.
Nitisinone MDK 5 mg: katra kapsula satur 5 mg nitisinona.

Nitisinone MDK 10 mg: katra kapsula satur 10 mg nitisinona.

Nitisinone MDK 20 mg: katra kapsula satur 20 mg nitisinona.

- Citas sastāvdaļas

Kapsulas saturs: preželatinizēta kukurūzas ciete

Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E 171)

Uzdrukas tinte: melnais dzelzs oksīds (E 172), šellakas pārklājums

Nitisinone MDK ārējais izskats un iepakojums

Nitisinone MDK kapsulas ir 15,7 mm garas, baltas, necaurspīdīgas, cietas želatīna kapsulas, kam melnā krāsā uz korpusa uzdrukāts „Nitisinone” un uz vāciņa - atbilstošais stiprums „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” vai „20 mg”. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.

Kapsulas ir iepakotas plastmasas pudelēs. Katrā pudelē ir 60 cietās kapsulas. Katrā kartona iepakojumā ir viena pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

MendeliKABS Europe Limited

Unit 3D, North Point House

North Point Business Park

New Mallow Road

Cork, T23 AT2P, Īrija

Ražotājs

Elara Pharmaservices Europe Limited

239 Blanchardstown Corporate Park

Ballycoolin, Dublin

D15 KV21, Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.