

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nityr 10 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg nitisinona (nitisinone).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 102,99 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas līdz smilškrāsas, apaļas (7 mm), plakanas tablete ar redzamiem gaiši dzelteniem līdz brūniem plankumiem, tabletēm vienā pusē ir marķējums "10", otrā pusē – "L".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Iedzimta 1. tipa tirozinēmija (*hereditary tyrosinemia - HT-1*)

Nityr ir paredzēts pieaugušo un pediatriko pacientu ārstēšanai, kam ir apstiprināta iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas (HT-1) diagnoze, kombinācijā ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem diētā.

#### Alkaptonūrija (AKU)

Nityr ir paredzēts pieaugušo pacientu ārstēšanai, kam ir alkaptonūrija (AKU).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *HT-1*

Nitisinona terapija uzsākama un terapijas gaita jāuzrauga ārstam ar pieredzi HT-1 pacientu ārstēšanā.

Visu slimības genotipu ārstēšana ir jāuzsāk maksimāli agrīnā stadijā, kas palielina vispārējo izdzīvošanu un novērš tādu iespējamo blakusparādību rašanos kā aknu mazspēja, aknu vēzis un nieru slimība. Papildus nitisinona terapijai nepieciešama fenilalanīna un tirozīna samazināšana uzturā, kā arī jāseko aminoskābju līmenim plazmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Sākotnējā deva pacientiem ar HT-1*

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

### *Devu pielāgošana pacientiem ar HT-1*

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 atrodams sukcinilacetons, nitisinona deva ir jāpalielina līdz 1,5 mg/kg ķermeņa masas dienā. Iespējams, ka pēc visu bioloģisko parametru izvērtēšanas, dienas deva būs jāpalielina līdz 2 mg/kg ķermeņa masas dienā. Šī deva ir jāuzskata par maksimālo devu visiem pacientiem. Ja bioķīmiskā iedarbība ir apmierinoša, deva ir jāpielāgo tikai atbilstoši ķermeņa masas pieaugumam.

Tomēr, papildus augstāk minētajiem testiem, terapijas uzsākšanas laikā, pārejot no devu lietošanas divas reizes dienā uz lietošanu reizi dienā vai arī pasliktināšanās gadījumā, var būt nepieciešams ciešāk sekot visiem pieejamajiem bioķīmiskajiem parametriem (t.i., sukcinilacetona līmenim plazmā, urīna 5-aminolevulinātam (ALA) un eritrocītu porfobilinogēna (PBG)-sintēzes aktivitātēm).

### *AKU*

Nitisinona terapija jāuzsāk un terapijas gaita jāuzrauga ārstam ar pieredzi AKU pacientu ārstēšanā.

Ieteicamā deva pieaugušo AKU pacientu populācijā ir 10 mg reizi dienā.

### Īpašas populācijas

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

### *Pediātriskā populācija*

HT-1: ieteicamā deva mg/kg ķermeņa masas bērniem un pieaugušiem ir tāda pati.

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

AKU: Nityr drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Tabletes var lietot ar vai bez uztura. Tabletes nav piemērotas laušanai, lai iegūtu papildu stiprumu.

Pacientiem, kuriem ir nepieciešami papildu zāļu stiprumi (t. i., starp vairākām 10 mg tabletēm vai mazāki par 10 mg), ir pieejamas citas zāles ar mazāku stiprumu.

Pediātriskiem pacientiem, kuriem ir grūtības ar tablešu norīšanu, ir pieejamas citas zāļu formas.

### **4.3. Kontraindikācijas**

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

Pārbaudes vizītes pie ārsta nepieciešams veikt reizi 6 mēnešos; nevēlamu blakusparādību gadījumā pārbaudes tiek rekomendēts veikt biežāk.

##### Tirozīna līmeņa kontrole plazmā

Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri, vismaz reizi gadā, ieteicama redzes pārbaude ar spraugas lampu. Pacientam, kam nitisinona terapijas laikā novērojami redzes traucējumi, nekavējoties nepieciešama oftalmologa konsultācija.

HT-1: ir jāpārlicinās, ka šis pacients ievēro viņam noteikto diētu un jānosaka tirozīna koncentrācija plazmā. Ja tirozīna līmenis plazmā pārsniedz 500 mikromol/l, ir nosakāma stingrāka tirozīna un fenilalanīna diēta. Tirozīna līmeņa plazmā samazināšanai nav ieteicams samazināt vai pārtraukt nitisinona lietošanu, jo metaboliskais defekts var izraisīt pacienta klīnisko rādītāju pasliktināšanos.

AKU: pacientiem, kuriem attīstās keratopātijas, jākontrolē tirozīna līmenis plazmā. Jānosaka diēta ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem, lai tirozīna līmenis plazmā nepārsniegtu 500 mikromol/l. Turklāt uz laiku jāpārtrauc nitisinona lietošana un to var atsākt pēc simptomu izzušanas.

##### Aknu darbības kontrole

HT-1: regulāri veicama aknu darbības pārbaude, veicot aknu darbības testus un aknu vizualizāciju. Tāpat ieteicama ir alfa-fetoproteīna koncentrācijas serumā noteikšana. Alfa-fetoproteīna koncentrācija serumā var norādīt uz neatbilstošu ārstēšanu. Pacientiem ar paaugstinātu alfa-fetoproteīna daudzumu vai mezgliņu veidošanās pazīmēm aknās veicamas pārbaudes, lai izslēgtu ļaundabīgu veidojumu rašanos aknās.

##### Trombocītu un balto asins šūnu (BAS) skaita kontrole

Ieteicama regulāra trombocītu un balto asins šūnu skaita pārbaude gan HT-1, gan AKU pacientiem, jo HT-1 klīnisko pētījumu laikā novēroti daži atgriezeniskas trombocitopēnijas un leukopēnijas gadījumi.

##### Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

##### 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* pētījumos noteikts, ka CYP3A4 metabolizē nitisinonu, tāpēc, lietojot nitisinonu vienlaicīgi ar šī enzīma inducētājiem vai inhibitoriem, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā 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 neinhibē CYP2D6 (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ar Nityr ir veikts pārtikas iedarbības pētījums. Pētījumā pierādīts, ka Nityr var lietot ar vai bez uztura, neietekmējot tā biopieejamību.

#### **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. Nityr 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. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši, ka nitisinona iedarbība caur pienu rada nelabvēlīgus pēcdzemdību efektus. Tādēļ mātes, kuras lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nevar izslēgt risku zīdainim (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**

Nityr 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 savas iedarbības veida nitisinons paaugstina tirozīna līmeni visiem ar nitisinonu ārstētajiem pacientiem. Tāpēc tādas ar acīm saistītas nevēlamas blakusparādības kā konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs, kas saistītas ar paaugstinātu tirozīna līmeni, ir bieži novērotas gan HT-1, gan AKU pacientiem. Citas bieži novērotas nevēlamas blakusparādības HT-1 pacientu populācijā ietver trombocitopēniju, leikopēniju un granulocitopēniju. Eksfoliatīvu dermatītu novēro retāk.

## Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, klasificējot pēc MedDRA orgānu sistēmu klases un to absolūtā novērošanas biežuma, balstās uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar HT-1 un AKU un pēcreģistrācijas lietošanas datiem pacientiem ar HT-1. Biežums ir definēts sekojoši: 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 zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

**1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums**

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežums pacientiem ar HT-1	Biežums pacientiem ar AKU <sup>1</sup>	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas		Bieži	Bronhīts, pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži		Trombocitopēnija, leikopēnija, granulocitopēnija
	Retāk		Leikocitoze
Acu bojājumi	Bieži		Konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija
		Ļoti bieži <sup>2</sup>	Keratopātija
	Bieži	Ļoti bieži <sup>2</sup>	Sāpes acīs
	Retāk		Blefarīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk		Eksfoliatīvs dermatīts, eritematozi izsitumi
	Retāk	Bieži	Nieze, izsitumi
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Paaugstināts tirozīna līmenis

<sup>1</sup>Dati par biežumu ir iegūti viena klīniskā pētījuma ietvaros AKU pacientiem.

<sup>2</sup>Paaugstināts tirozīna līmenis ir saistīts ar acīm saistītām nevēlamām blakusparādībām. Pacientiem AKU pētījumā nebija noteikta diēta ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem.

### 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 hiperkeratotiskie bojājumi HT-1 un AKU pacientiem. Tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem uzturā vajadzētu ierobežot ar šāda veida tīrozīna saistīto, toksicitāti, samazinot tirozīna līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HT-1 klīniskajos pētījumos granulocitopēnija tikai retāk bija smaga ( $< 0,5 \times 10^9 /l$ ), un tā nebija saistīta ar infekcijām. Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja MedDRA orgānu sistēmu klasi „Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi”, pārgāja turpinot nitisinona terapiju.

### Pediātriskā populācija

HT-1 drošuma profils galvenokārt pamatots pediātriskajā populācijā, jo nitisinona terapija jāsaņem, tiklīdz ir diagnosticēta iedzimta 1. tipa (HT-1) tirozinēmija. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas dati neliecina, ka drošuma profils atšķiras dažādām pediātriskās populācijas apakšgrupām vai atšķiras no drošuma profila pieaugušajiem pacientiem.

### Zinošana 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

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Nejauši norijot nitisinonu, cilvēkam, kas uzturā lieto pārtiku bez tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem, var paaugstināties tirozīna līmenis. Paaugstināts tirozīna līmenis var izraisīt acu, ādas un nervu sistēmas toksicitāti. Tirozīna un fenilalanīna ierobežošanai diētā vajadzētu samazināt toksicitāti, kas saistīta ar tirozinēmiju. 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: A16A X04.

##### Darbības mehānisms

Nitisinons ir konkurējošs 4-hidroksifenilpiruvāta dioksigenāzes inhibitors un tādā iedarbojas uz otro soli tirozīna metabolisma procesā. Nomācot normālo tirozīna katabolismu pacientiem ar HT-1 un AKU, nitisinons novērš kaitīgo 4-hidroksifenilpiruvāta dioksigenāzes metabolītu uzkrāšanos.

HT-1 tirozinēmijas bioķīmiskais defekts ir fumarilacetoacetāta hidrolīzes trūkums, kas ir pēdējais enzīms tirozīna katabolisma ceļā. Nitisinons novērš toksisko starpproduktu maleilacetoacetāta un fumarilacetoacetāta uzkrāšanos. Pretējā gadījumā šie starpprodukti tiek pārvērsti toksiskajos sukcinilacetona un sukcinilacetoacetāta metabolītos. Sukcinilacetons nomāc porfirīna sintēzes ceļu, kas rada 5-aminolevulināta uzkrāšanos.

AKU bioķīmiskais defekts ir homogentizāta 1,2-dioksigenāzes deficīts, kas ir trešais enzīms tirozīna katabolisma ceļā. Nitisinons novērš kaitīgā metabolīta homogentizīnskābes (homogentisic acid, HGA) uzkrāšanos, kas izraisa locītavu un skrimšļu ohronozi un tādējādi nosaka slimības klīnisko izpausmju attīstību.

##### Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar HT-1, nitisinona terapija normalizē porfirīna metabolismu ar normālu eritrocītu porfobilinogēna sintēzes aktivitāti un urīna 5-aminolevulinātu, samazinātu sukcinilacetona izdalīšanos urīnā, palielinātu tirozīna koncentrāciju plazmā un palielinātu fenolskābju izdalīšanos urīnā. Pēc klīnisko pētījumu datiem novērots, ka vairāk kā 90 % pacientu sukcinilacetona daudzums urīnā bija normalizējies pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Ja nitisinona deva ir noteikta pareizi, sukcinilacetona nevajadzētu būt nosakāmos daudzumos ne urīnā, ne plazmā.

Pacientiem ar AKU nitisinona terapija samazina HGA uzkrāšanos. Pieejamie klīniskā pētījuma dati liecina par HGA līmeņa urīnā samazināšanos par 99,7 % un HGA līmeņa serumā samazināšanos par 98,8 % pēc 12 mēnešus ilgas nitisinona terapijas salīdzinājumā ar neārstētiem kontroles grupas pacientiem.

##### Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar HT-1

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

## 2. tabula. Dzīvildzes varbūtība pēc ārstēšanas ar nitisinonu

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 varbūtības datus.

## 3. tabula. Dzīvildzes varbūtība, pamatojoties uz vēsturisko kontroli

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 aknu karcinomas (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rašanās iespēju, salīdzinot ar vēsturiskiem datiem par ārstēšanu tikai ar uztura ierobežojumiem. Tika atklāts, ka savlaicīgi uzsākot ārstēšanu, samazinās aknu karcinomas attīstības risks.

2, 4 un 6 gadu varbūtība, ka nebūs HCC recidīva, lietojot nitisinona terapiju pacientiem, kuri terapijas sākumā bija 24 mēnešus veci vai jaunāki un tiem, kuri terapijas sākumā bija vecāki par 24 mēnešiem, ir parādīta šajā tabulā.

## 4. tabula. Varbūtība, ka HCC neattīstīsies nitisinona terapijas laikā

NTBC pētījums (N=250)							
	Pacientu skaits				Varbūtība, ka nebūs HCC recidīva (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, konstatēja, ka ar HCC diagnosticēja 18 % no visiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem. 19 pacientiem ar HT-1 tika veikts pētījums, lai novērtētu PK, efektivitāti un drošumu lietošanai reizi dienā, salīdzinot ar lietošanu divas reizes dienā. Klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamās 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 suksinilacetona (SA) līmenis. Pētījums norādīja, ka lietošana reizi dienā ir droša un efektīva visa vecuma pacientiem. Tomēr dati par lietošanu pacientiem ar ķermeņa masu < 20 kg ir ierobežoti.



## Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar AKU

Nitisinona efektivitāte un drošums, lietojot 10 mg reizi dienā pieaugušo AKU pacientu ārstēšanai, tika vērtēts 48 mēnešus ilgā randomizētā, paralēlo grupu pētījumā ar maskētu rezultātu vērtēšanu un ar neārstētu pacientu kontroles grupu, kurā piedalījās 138 pacienti (69 saņēma nitisinona terapiju). Primārais mērķa kritērijs bija iedarbība uz HGA līmeni urīnā; pēc 12 mēnešus ilgas nitisinona terapijas novēroja samazināšanos par 99,7 % salīdzinājumā ar neārstētiem kontroles grupas pacientiem. Ārstēšana ar nitisinonu liecināja par statistiski nozīmīgu pozitīvu iedarbību uz cAKUSSI rādītāju, acu pigmentāciju, ausu pigmentāciju, gūžas osteopēniju un sāpošo mugurkaula apvidu skaitu salīdzinājumā ar neārstētiem kontroles grupas pacientiem. cAKUSSI ir salikta skala, kas ietver acu un ausu pigmentācijas, nierakmeņu un prostatas akmeņu, aortas stenozes, osteopēnijas, kaulu lūzumu, cīpslu/saišu/muskuļu plīsumu, kifozes, skoliozes, locītavu protezēšanas un citu AKU izpausmju vērtējumu. Tātad HGA līmeņa samazināšanās ar nitisinonu ārstētiem pacientiem izraisīja ohronozes procesa un klīnisko izpausmju pavājināšanos, kavējot slimības progresēšanu.

Ar nitisinonu ārstētiem pacientiem biežāk ziņots par ar acīm saistītām blakusparādībām, piemēram, keratopātiju un sāpēm acīs, infekcijām, galvassāpēm un ķermeņa masas pieaugumu, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem. Saistībā ar keratopātijas rašanos 14 % ar nitisinonu ārstētiem pacientiem vajadzēja uz laiku vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu, taču pēc nitisinona terapijas pārtraukšanas novēroja atgriezenisku ietekmi.

Par pacientiem vecumā > 70 gadiem dati nav pieejami.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Oficiāli pētījumi, kas saistīti ar nitisinona absorbciju, izplatīšanos, metabolismu un elimināciju nav veikti.

Pēc Nityr tablešu (10 mg) vienas devas lietošanas 23 veseliem brīvprātīgajiem nitisinona terminālais eliminācijas pusperiods (mediāna) plazmā bija 59 stundas (41–74 stundu diapazonā).

Populācijas farmakokinētiskā analīze tika veikta 207 HT-1 grupas pacientiem.

Tika noteikts, ka klīrenss un eliminācijas pusperiods attiecīgi ir 0,0956 l/kg ķermeņa masas/dienā un 52,1 stunda.

*In vitro* pētījumi, kuros izmantotas cilvēka aknu mikrosomas un cDNA-izteiktie P450 enzīmi, ir uzrādījuši ierobežotu ar CYP3A4-pastarpinātu metabolismu.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons 2,3 reizes palielināja CYP2C9 substrāta tolbutamīda  $AUC_{\infty}$ , kas liecina par vidēji spēcīgu CYP2C9 inhibīciju. Nitisinons par aptuveni 30 % samazināja hlorzoksazona  $AUC_{\infty}$ , kas liecina par vāju CYP2E1 indukciju. Nitisinons neinhibē CYP2D6, jo nitisinona lietošana neietekmēja metoprolola  $AUC_{\infty}$ . Furosemīda  $AUC_{\infty}$  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 klīniskas lietošanas apstākļos, varētu inhibēt OATP1B1, OATP1B3 mediēto transportu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

Pirms un pēc dzemdību attīstības pētījumi ar pelēm uzrādīja statistiski nozīmīgi samazinātu mazuļa izdzīvošanu un mazuļu augšanu zīdīšanas periodā pie devām, kas attiecīgi 125 un 25-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, ar tendenci negatīvai ietekmei uz mazuļu izdzīvošanu no devas 5 mg/kg dienā. Žurkām ar pienu uzņemtais nitisinons izraisīja mazuļu vidējā svara samazināšanos un radzenes bojājumu veidošanos.

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glicerīna dibehenāts  
Laktozes monohidrāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Uzglabāšanas laikā pacients zāles pēc pudeles pirmās atvēršanas drīkst uzglabāt 2 mēnešus, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna kvadrātiskas 75 ml pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu ar nodrošinājumu līdz pirmajai atvēršanai. Katra pudele satur 60 tabletes. Katrā iepakojumā ir viena pudele.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1290/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 4. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Sciensus International B.V.  
Bijsterhuizen 3142  
6604 LV Wijchen  
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **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 atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces 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**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

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

Nityr 10 mg tabletes  
nitisinone

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

Katra tablete satur 10 mg nitisinona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS****Tablete**

60 tabletes

**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 oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.  
Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas: 2 mēneši  
Atvēršanas datums:

**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**



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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1290/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nityr 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES UZLĪME**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Nityr 10 mg tabletes  
nitisinone  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBAS**

60 tabletes

**6. CITI**

Satur laktozi

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas: 2 mēneši  
Atvēršanas datums:

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

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

### Nityr 10 mg tabletes 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

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

### **1. Kas ir Nityr un kādam nolūkam tās lieto**

Nityr satur aktīvo vielu nitisinonu. Nityr lieto:

- retas slimības, ko sauc par iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju, ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.
- retas slimības, ko sauc par alkaptonūriju (AKU), ārstēšanai pieaugušajiem.

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

Ārstējot iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju, Jums šo zāļu lietošanas laikā ir jāievēro speciāla diēta, jo tirozīns saglabāsies Jūsu organismā. Šīs speciālās diētas pamatā ir zems tirozīna un fenilalanīna (citas aminoskābes) saturs.

Ārstējot AKU, ārsts varētu ieteikt Jums speciālu diētu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Nityr lietošanas**

#### **Nelietojiet Nityr 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 sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Nityr 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 parādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Acu problēmas var liecināt par nepietiekamu diētas kontroli.

Lai ārsts varētu pārbaudīt terapijas piemērotību un lai pārliecinātos, ka nav asins traucējumus radošu efektu, ārstēšanās laikā tiks ņemti asins paraugi (skatīt 4. punktu).

Ja Jūs saņemat Nityr iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas ārstēšanai, regulāri tiks pārbaudītas Jūsu aknas, jo slimība ietekmē aknas.

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

### **Citas zāles un Nityr**

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

Nityr var ietekmēt citu zāļu iedarbību, piemēram:

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

### **Nityr kopā ar uzturu**

Jūs varat lietot Nityr ar vai bez uztura visa ārstēšanas kursa laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

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

Lūdzu, sazinieties ar savu ārstu, ja plānojat grūtniecības iestāšanos. Grūtniecībai iestājoties, nekavējoties jāsaazinās ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, skatīt sadaļu „Nelietojiet Nityr 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”).

### **Nityr satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Nityr**

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

Iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze ārstēt pacientus ar šo slimību.

Iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas gadījumā ieteicamā kopējā dienas deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas, kas tiek lietota 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 ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs.

AKU gadījumā ieteicamā deva ir 10 mg reizi dienā.

Pacientiem, kuriem ir problēmas ar veselu Nityr tablešu norīšanu, iesaka lietot alternatīvas nitisinona zāļu formas.

### **Ja esat lietojis Nityr vairāk kā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Nityr**

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

## **Ja pārtraucat lietot Nityr**

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **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 savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Nitisona terapija paaugstina tirozīna līmeni asinīs, kas var izraisīt ar acīm saistītus simptomus. Pacienti ar iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju bieži ziņotas ar acīm saistītas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem), ko izraisa paaugstināts tirozīna līmenis, ir acs iekaisums (konjunktivīts), radzenes apduļķošanās un radzenes iekaisums (keratīts), jutīgums pret gaismu (fotofobija) un acu sāpes. Acu plakstiņu iekaisums (blefarīts) ir retāk novērota blakusparādība (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem). Pacienti ar iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju bieži ziņots par acu kairinājumu (keratopātiju) un sūpēm acīs (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Pacienti ar iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju bieži ziņots par acu kairinājumu (keratopātiju) un sūpēm acīs (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

### **Citas ziņotās blakusparādības pacientiem ar iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju**

#### Citas bieži novērotās blakusparādības

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

#### Citas retāk novērotās blakusparādības

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

### **Citas ziņotās blakusparādības pacientiem ar AKU**

#### Citas bieži novērotas blakusparādības

- Bronhīts.
- Pnevmonija.
- Nieze, 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 Nityr**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pudeles atvēršanas zāles var uzglabāt 2 mēnešus, pēc tam zāles ir jāiznīcina.

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Nityr satur**

- Aktīvā viela ir nitisinons.  
Katra tablete satur 10 mg nitisinona.
- Citas sastāvdaļas ir glicerīna dibehenāts un laktozes monohidrāts (skatīt 2. punkta sadaļu ‘Nityr satur laktozi’).

### **Nityr ārējais izskats un iepakojums**

Nityr are baltas līdz smilškrāsas, apaļas, plakanas tabletes ar redzamiem gaiši dzelteniem līdz brūniem plankumiem, tabletēm vienā pusē ir marķējums “10”, otrā pusē – “L”.

Nityr ir pieejams pudelē pa 60 tabletēm.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Sciensus International B.V.  
Bijsterhuizen 3142  
6604 LV Wijchen  
Nīderlande

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.