

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli ta' Nityr 10 mg

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' nitisinone.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 102,99 mg ta' lattożju (bħala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli ċatti bojod fil-beige, tondi (7 mm), li jista' jkollhom tikek sofor ċari jew kannella, immarkati "10" fuq naħa u "L" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1, *hereditary tyrosinemia type I*)

Nityr huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'dijanjożi kkonfermata ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) flimkien ma' restrizzjoni tad-dieta ta' tyrosine u phenylalanine.

Alkaptonurja (AKU)

Nityr huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'alkaptonurja (AKU).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

*HT-1*

It-trattament b'nitisinone trid tinbeda u tiġi mmaniġġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti bl-HT-1.

It-trattament tal-ġenotipi kollha tal-marda għandhom jinbdew kmieni kemm jista' jkun biex iżidu s-sopravivenza totali u jevitaw kumplikazzjonijiet bħal insuffiċjenza tal-fwied, kancer tal-fwied u mard renali. Trattament aġġuntiv għat-trattament b'nitisinone, dieta li hi nieqsa minn phenylalanine u tyrosine hi meħtieġa u għandha tiġi segwita b'monitoraġġ tal-amino acids tal-plażma (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

*Doża tal-bidu għal HT-1*

Id-doża tal-bidu ta' kuljum rakkomandata fil-popolazzjoni pedjatrika u adulta hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem li jingħataw mill-ħalq. Id-doża ta' nitisinone għandha tkun aġġustata individwalment. Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż

tal-ġisem ta' < 20 kg, hu rakkomandat li taqşam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### *Aġġustament tad-doża għal HT-1*

Matul il-monitoraġġ regolari, ikun xieraq li tiċċekkja l-livelli ta' succinylacetone fl-awrina, il-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied u l-livelli ta' alpha-fetoprotein (ara sezzjoni 4.4). Jekk succinylacetone fl-awrina jkun jista' jiġi osservat wara xahar mill-bidu tat-trattament b'nitisinone, id-doża ta' nitisinone għandha tiżdied għal 1.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum. Doża ta' 2 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum tista' tkun meħtieġa abbażi tal-evalwazzjoni tal-parametri bijokimiċi kollha. Din id-doża għandha tkun ikkunsidrata bhala d-doża massima għall-pazjenti kollha.

Jekk ir-rispons bijokimiku jkun sodisfaċenti, id-doża għandha tiġi aġġustata biss skont iż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Madankollu, flimkien mat-testijiet t'hawn fuq, matul il-bidu tat-terapija, aqleb minn dożaġġ ta' darbtejn kuljum għal darba kuljum jew jekk ikun hemm deterjorament, jista' jkun meħtieġ li ssegwi iktar mill-qrib il-parametri bijokimiċi kollha disponibbli (jiġifieri succinylacetone fil-plażma, 5-aminolevulinate (ALA) fl-awrina u l-attività ta' erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase).

#### *AKU*

It-trattament b'nitisinone għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fittrattament ta' pazjenti b'AKU.

Id-doża rakkomandata fil-popolazzjoni adulta b'AKU hi ta' 10 mg darba kuljum.

#### Popolazzjonijiet speċjali

Ma hemm ebda rakkomandazzjoni speċifika għad-doża għall-anzjani jew pazjenti li għandhom indeboliment renali jew epatiku.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

HT-1: Ir-rakkomandazzjoni tad-doża f'piż tal-ġisem mg/kg hija l-istess fit-tfal u fl-adulti. Madankollu, minhabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqşam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

AKU: Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nityr fi tfal ta' età minn 0 sa 18-il sena b'AKU ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli ma jistgħux jinqasmu biex tiżdied il-qawwa.

Il-pazjenti li jeħtieġu qawwiet addizzjonali (i.e. bejn multipli ta' 10 mg jew inqas minn 10 mg) jistgħu jieħdu prodotti mediċinali oħra b'qawwiet iktar baxxi.

Il-pazjenti pedjatriċi li għandhom diffikulta jibilgħu l-pilloli, jistgħu jirrikorru għall-forom oħra farmaċewtiċi.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ommijiet li jkunu qed jużaw nitisinone m'għandhomx iredgħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Visti ta' monitoraġġ għandhom jitwettqu kull 6 xhur; huwa rakkomandat li jkun hemm intervalli iqsar bejn il-visti f'każ ta' avvenimenti avversi.

##### Monitoraġġ tal-livelli ta' tyrosine fil-plasma

Hu rakkomandat li jsir eżami slit-lamp tal-għajnejn qabel il-bidu tat-trattament b'нитисиноне u wara dan b'mod regolari, mill-inqas darba f'sena. Pazjent li jkollu disturbi tal-viżta matul it-trattament b'нитисиноне għandu jiġi eżaminat minn oftalmologu mingħajr telf ta' żmien.

HT-1: Għandu jiġi stabbilit jekk il-pazjent hux qiegħed/qiegħda jsegwi/issegwi l-kors tad-dieta, u għandha titkejjel il-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma. Dieta iktar ristretta ta' tyrosine u phenylalanine għandha tiġi implimentata fil-każ li l-livell ta' tyrosine fil-plażma jkun iktar minn 500 micromol/L. Mhux rakkomandat li tbaxxi l-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma bit-tnaqqis jew bit-twaqqif ta' нитисиноне, għax id-difett metaboliku jista' jirriżulta f'deterjorament tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

AKU: F'pazjenti li jiżviluppaw keratopatiji, il-livelli ta' tyrosine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati. Għandha tiġi implimentata dieta b'restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine biex il-livell ta' tyrosine fil-plażma jinżamm taħt il-500 mikromol/L. Barra minn hekk, нитисиноне għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jgħaddu.

##### Monitoraġġ tal-fwied

HT-1: Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata regolarment permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bl-immagni tal-fwied. Hu rakkomandat ukoll li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' alpha-fetoprotein fis-serum. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' alpha-fetoprotein fis-serum tista' tkun sinjal ta' trattament inadegwat. Pazjenti li jkollhom alpha-fetoprotein li tkun qed tiżdied jew sinjali ta' għoqiedi fil-fwied għandhom dejjem ikunu evalwati għal malinni tal-fwied.

##### Monitoraġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demem (white blood cell - WBC)

Hu rakkomandat li l-għadd tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demem jiġi mmonitorjat regolarment kemm għall-pazjenti b'HT-1 kif ukoll għal dawk b'AKU, minħabba li ġew osservati xi ftit każijiet ta' tromboċitopenja u lewkopenja riversibbli matul l-evalwazzjoni klinika ta' HT-1.

##### Lattożju

Pazjenti li jsufri minn problemi ereditarji rari ta' intolleranza tal-galattożju, defiċjenza totali ta' lattożju jew assorbiment hażin ta' glukozju-galattożju ma għandhomx jiehdu dal-prodott mediċinali.

##### Użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9. Għalhekk trattament b'нитисиноне jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9. Pazjenti ttrattati b'нитисиноне li huma ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali b'tieqa terapewtika dejqa metabolizzati permezz ta' CYP 2C9, bħal warfarin u phenytoin, għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Nitisinone jiġi metabolizzat *in vitro* minn CYP 3A4 u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża meta nitisinone jingħata flimkien ma' inibituri jew *inducers* ta' din l-enzima.

Abbażi ta' data minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9 (żieda ta' 2.3 darbjet fl-AUC ta' tolbutamide), għalhekk it-trattament b' nitisinone jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9 mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4). Nitisinone huwa induttur dgħajjef ta' CYP 2E1 (tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' chlorzoxazone) u inibitur dgħajjef ta' OAT1 u OAT3 (żieda ta' 1.7 darbjet fl-AUC ta' furosemide), filwaqt li nitisinone ma inibixxiex CYP 2D6 (ara sezzjoni 5.2).

Sar studju fuq l-effett tal-ikel b'Nityr. L-istudju wera li Nityr jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt mingħajr ma tiġi affettwata l-bijodisponibilità tiegħu.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx informazzjoni adegwata mill-użu ta' nitisinone f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf. NITYR m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b' nitisinone minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Nitisinone jgħaddi mill-plaċenta tal-bniedem.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk nitisinone jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-animali wrew effetti avversi wara t-twelid permezz tal-espożizzjoni ta' nitisinone fil-ħalib. Għalhekk, ommijiet li jkunu qed jieħdu nitisinone m'għandhomx ireddgħu, għax ir-riskju lit-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

##### Fertilità

M'hemm ebda dejta dwar nitisinone li taffettwa l-fertilità.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Nityr għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi li jinvolvu l-għajnejn (ara sezzjoni 4.8) jistgħu jaffettwaw il-vista. Jekk il-vista tiġi affettwata, il-pazjent m'għandux isuq jew iħaddem magni sakemm l-avveniment ikun għadda.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Permezz tal-mod ta' azzjoni tiegħu, nitisinone jżid il-livelli ta' tyrosine fil-pazjenti ttrattati b' nitisinone kollha. Għalhekk, huma komuni reazzjonijiet avversi relatati mal-għajnejn, bħal konguntivite, opacità tal-kornea, keratite, fotofobija, u uġiġh fl-għajnejn, relatati ma' livelli ta' tyrosine elevati, huma komuni kemm għall-pazjenti b'HT-1 kif ukoll għal daww b'AKU. Fil-popolazzjoni b'HT-1 reazzjonijiet avversi komuni oħra jinkludu tromboċitopenja, lewkopenja, u granulocitopenja. Tista' ssehh dermatite bil-qxur b'mod mhux komuni.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza assoluta, huma bbażati fuq dejta minn studji kliniċi f'pazjenti b'HT-1 u AKU u waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq f'HT-1. Il-frekwenza hija definita bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari hafna ( $< 1/10000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta'

frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

**Tabella 1. Sommarju tar- reazzjonijiet avversi osservati waqt provi kliniċi**

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza f'HT-1	Frekwenza f'AKU <sup>1</sup>	Effett Mhux Mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Komuni	Bronkite, pulmonite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni		Tromboċitopenja, lewkopenja, granuloċitopenija
	Mhux komuni		Lewkoċitosi
Disturbi fl-għajnejn	Komuni		Konguntivite, opacità tal-kornea, keratite, fotofobija
		Komuni hafna <sup>2</sup>	Keratopatija
	Komuni	Komuni hafna <sup>2</sup>	Ugħigh fl-għajnejn
	Mhux komuni		Blefarite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni		Dermatite bil-qxur, raxx eritematuż
	Mhux komuni	Komuni	Ħakk, raxx
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Komuni hafna	Livelli ta' tyrosine elevati

<sup>1</sup>Il-frekwenza hija bbażata fuq studju kliniku wiehed f'AKU.

<sup>2</sup>Livelli elevati ta' tyrosine huma assoċjati ma' reazzjoni avversa relatata mal-għajnejn. Pazjenti fl-istudju dwar AKU ma kellhomx dieta b'restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

It-trattament b'nitisonone twassal għal livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu marbuta ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-għajnejn, bħal eż. opacitajiet tal-kornea u leżjonijiet iperkeratotici f'pazjenti b'HT-1 u AKU. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija billi jitnaqqsu l-livelli ta' tyrosine (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi dwar HT-1, granuloċitopenija rarament kienet severa (<0.5 x 10<sup>9</sup>/L) u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet. Ir-reazzjonijiet avversi li jaffettwaw id- 'Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika' tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA naqsu matul trattament kontinwat b'nitisonone.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà f'HT-1 huwa prinċipalment ibbażat fuq il-popolazzjoni pedjatrika peress li t-trattament b'nitisonone għandu jinbeda malli tiġi stabbilita d-dijanjozi ta' tyrosinemija ereditarja tat-tip

1 (HT-1). Minn studju kliniku u dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq m'hemm ebda indikazzjoni li l-profil tas-sigurtà huwa different f'subsettijiet differenti ta' popolazzjoni pedjatrika jew differenti mill-profil tas-sigurtà f'pazjenti adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ li individwi li qegħdin fuq dieti normali, li mhumiex ristretti għal tyrosine u phenylalanine, jibilgħu nitisinone b'mod aċċidentali, dan ser jirriżulta f'livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu assoċjati ma' tossiċità tal-għajnejn, tal-gilda, u tas-sistema nervuża. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija. L-ebda taġħrif dwar it-trattament speċifiku ta' doża eċċessiva ma huwa disponibbli.

## **5 PROPRJETAJIET FARMAKODINAĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16A X04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nitisinone hu inibitur kompetittiv ta' 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, it-tieni pass fil-metaboliżmu ta' tyrosine. Billi jinibixxi l-kataboliżmu normali ta' tyrosine f'pazjenti b'HT-1 u AKU, nitisinone jevita l-akkumulazzjoni ta' metaboliti li jikkawżaw ħsara 'l isfel minn 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.

Id-difett bijokimiku f'HT-1 hu defiċjenza ta' fumarylacetoacetate hydrolase, li hu l-enzima finali tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone jevita l-akkumulazzjoni tal-intermedji tossiċi maleylacetoacetate u fumarylacetoacetate. Inkella dawn l-intermedji jinbidlu għal metaboliti tossiċi succinylacetone u succinylacetoacetate. Succinylacetone jinibixxi s-sintesi tal-passaġġ ta' porphyrin li jwassal għall-akkumulazzjoni ta' 5-aminolevulinate.

Id-difett bijokimiku f'AKU huwa defiċjenza ta' homogentisate 1,2 dioxygenase, it-tielet enzima tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone jipprevjeni l-akkumulazzjoni tal-metabolit li jikkawża ħsara homogentisic acid (HGA), li nkella twassal għal okronosi tal-ġogi u l-qarquċa u b'hekk l-iżvilupp tal-karatteristiċi kliniċi tal-marda.

#### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'HT-1, it-trattament b'nitisinone twassal għal metaboliżmu normalizzat ta' porphyrin bl-attività ta' erythrocyte synthase ta' porphobilinogen normali u 5 aminolevulinate fl-awrina, tnaqqis fit-tneħħija fl-awrina ta' succinylacetone, zieda fil-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma u zieda fit-tneħħija fl-awrina tal-phenolic acids. Dejta disponibbli minn studju kliniku tindika li iktar minn 90 % ta' succinylacetone fl-awrina tal-pazjenti kien normalizzat matul l-ewwel ġimgħa tat-trattament. Succinylacetone m'għandux ikun osservat fl-awrina jew fil-plażma meta d-doża ta' nitisinone tkun aġġustata kif suppost.

F'pazjenti b'AKU, it-trattament b'nitisinone jnaqqas l-akkumulazzjoni ta' HGA. Data disponibbli minn studju kliniku turi tnaqqis ta' 99.7 % ta' HGA fl-awrina, u tnaqqis ta' 98.8 % ta' HGA fis-serum,

wara trattament b' nitisinone meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll mhux ittrattati wara 12-il xahar ta' trattament.

### Effikaċja klinika u sigurtà f' HT-1

L-istudju kliniċi kien open-label u mhux ikkontrollat. Il-frekwenza tad-dożaġġ fl-istudju kienet darbtejn kuljum. Probabbiltajiet tas-sopravivenza wara sentejn, 4 u 6 snin ta' trattament b' nitisinone huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt.

**Tabella 2. Probabbiltà ta' sopravivenza wara kura b' nitisinone**

Studju NTBC (N = 250)			
Età fil-bidu tat-trattament	Sentejn	4 snin	6 snin
≤ xahrejn	93 %	93 %	93 %
≤ 6 xhur	93 %	93 %	93 %
> 6 xhur	96 %	95 %	95 %
Globalment	94 %	94 %	94 %

Dejta minn studju użata bħala kontroll storiku (van Spronsen et al., 1994) uriet il-probabbiltà ta' sopravivenza li ġejja.

**Tabella 3. Probabbiltà ta' sopravivenza bbażata fuq kontroll storiku**

Età fil-bidu tas-sintomi	Sena	Sentejn
< xahrejn	38 %	29 %
> 2-6 xhur	74 %	74 %
> 6 xhur	96 %	96 %

Instab ukoll t-trattament b' nitisinone irriżulta f' riskju mnaqqas għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari (*hepatocellular carcinoma*, HCC) meta mqabbla mad-dejta storika dwar it-trattament bir--restrizzjoni tad-dieta waħidha. Instab li l-bidu bikri tal-kura tat-trattament rriżulta f' riskju mnaqqas addizzjonali għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari.

Il-probabbiltà tal-ebda okkorrenza ta' HCC wara sentejn, 4 u 6 snin matul it-trattament b' nitisinone għal pazjenti b' età ta' 24 xahar jew inqas fil-bidu tat-trattament u għal dawk b' età ta' aktar minn 24 xahar fil-bidu tat-trattament, qed tintwera fit-tabella li ġejja:

**Tabella 4. Probabbiltà li HCC ma jiżviluppax waqt il- kura b' nitisinone**

Studju NTBC (N = 250)							
	Numru ta' pazjenti fil-/wara				Probabbiltà ta' ebda HCC (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %) wara		
	bidu	sentejn	4 snin	6 snin	sentejn	4 snin	6 snin
Il-pazjenti kollha	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Età fil-bidu ≤ 24 xahar	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Età fil-bidu > 24 xahar	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

Fi sħarriġ internazzjonali ta' pazjenti b' HT 1 fuq trattament ta' restrizzjoni tad-dieta waħedha, instab li HCC kienet ġiet iddijanjustikata fi 18 % tal-pazjenti kollha li kellhom sentejn u aktar.

Twettaq studju fuq 19-il pazjent b' HT-1 biex jevalwa l-PK, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dożaġġ mogħti darba kuljum imqabbel ma' dożaġġ mogħti darbtejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament importanti fl-AEs jew f' evalwazzjonijiet oħrajn tas-sigurtà bejn dożaġġ ta' darba kuljum u

dak ta' darbtejn kuljum. L-ebda pazjent ma kellu livelli ta' succinylacetone (SA) li setgħu jiġu osservati fl-aħħar tal-perjodu ta' trattament ta' darba kuljum. L-istudju jindika li l-għoti ta' darba kuljum hu sigur u effikaċi fl-etajiet kollha tal-pazjenti. Madankollu, id-dejta hi limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' < 20 kg.

### Effikaċja klinika u sigurtà f'AKU

L-effikaċja u s-sigurtà ta' nitisinone 10 mg darba kuljum fit-trattament ta' pazjenti adulti b'AKU ġew murija fi studju ta' 48 xahar, randomised, li fih l-evalwatur ma kienx jaf x'qed jingħata, ikkontrollat mingħajr trattament, bi grupp parallel, fuq 138 pazjent (69 ittrattati b'nitisinone). Il-punt finali primarju kien l-effett fuq il-livelli ta' HGA fl-awrina; kien osservat tnaqqis ta' 99.7 % wara trattament b'nitisinone meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll mhux ittrattati wara 12-il xahar. It-trattament b'nitisinone intwera li għandu effett pożittiv statistikament sinifikanti fuq cAKUSSI, il-pigmentazzjoni tal-għajnejn, il-pigmentazzjoni tal-widnejn, l-osteopenija tal-ġenbejn, u n-numru ta' reġjuni fis-sinla tad-dahar b'uġiġ meta mqabbel mal-kontroll mingħajr trattament. cAKUSSI huwa punteġġ kompost li jinkludi pigmentazzjoni tal-għajnejn u tal-widnejn, ġebel fil-kliewi u fil-prostata, stenozi aortika, osteopenija, ksur fl-għadam, tiċrit tat-tendons/ligamenti/muskoli, kifosi, skoljozi, sostituzzjonijiet tal-ġogi, u manifestazzjonijiet oħra ta' AKU. Għalhekk, il-livelli mnaqqsa ta' HGA f'pazjenti ttrattati b'nitisinone wasslu għal tnaqqis fil-proċess okronotiku u manifestazzjonijiet kliniċi mnaqqsa, li jsostni progressjoni mnaqqsa tal-marda.

Avvenimenti okulari, bħal keratopatija u uġiġ fl-għajnejn, infezzjonijiet, uġiġ ta' ras u zieda fil-piż kienu rrapportati b'incidenza oghla f'pazjenti ttrattati b'nitisinone meta mqabbla ma' pazjenti mhux ittrattati. Il-keratopatija wasslet għal twaqqif temporanju jew permanenti tat-trattament f'14 % tal-pazjenti ttrattati b'nitisinone iżda kienet riversibbli meta twaqqaf nitisinone.

M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti b'età ta' > 70 sena.

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Ma sarux studji formali dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni b'nitisinone. Fi 23 volontier f'saħħtu, wara l-għoti ta' doża waħda tal-pilloli Nityr (10 mg) il-half-life terminali (medjan) ta' nitisinone fil-plażma kien ta' 59 siegħa (ivarja minn 41 għal 74 siegħa).

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet fuq grupp ta' 207 pazjenti li kellhom l-HT-1. It-tneħħija u l-half-life ġew stabbiliti li huma 0.0956 Litri/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum u 52.1 sigħat rispettivament.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman u enzimi cDNA-expressed P450 urew metaboliżmu limitat medjat minn CYP 3A4.

Abbażi ta' data minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone ikkawża zieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC<sub>∞</sub> tas-sottostrat ta' CYP 2C9 tolbutamide, li jindika inibizzjoni moderata ta' CYP 2C9. Nitisinone ikkawża tnaqqis ta' madwar 30% fl-AUC<sub>∞</sub> ta' chlorzoxazone, li jindika induzzjoni dgħajfa ta' CYP 2E1. Nitisinone ma jinibixxix CYP 2D6 peress li l-AUC<sub>∞</sub> ta' metoprolol ma kinitx affettwata mill-għoti ta' nitisinone. L-AUC<sub>∞</sub> ta' furosemide żdiedet b'1.7 darbiet, u dan jindika inibizzjoni dgħajfa ta' OAT1/OAT3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Abbażi ta' studji *in vitro*, nitisinone mhux mistenni li jinibixxi l-metaboliżmu medjat minn CYP 1A2, 2C19 jew 3A4 jew li jinduċi CYP 1A2, 2B6 jew 3A4/5. Nitisinone mhux mistenni li jinibixxi trasport medjat minn P-gp, BCRP jew OCT2. Il-konċentrazzjoni ta' nitisinone fil-plażma milhuqa f'ambjent kliniku mhix mistennija li tinibixxi t-trasport medjat minn OATP1B1, OATP1B3.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Nitisinone wera tossiċità embriju-fetali fil-ġrieden u fil-fniek f'livelli tad-doża li kienu klinikament rilevanti. Fil-fniek, nitisinone ikkaġuna zieda fil-malformazzjonijiet relatati mad-doża (ernja

umbilicali u gastroskizi) minn livell ta' doża 2.5 darbiet oghla mill-massimu rakkomandat fil-bniedem (2 mg/kg/kuljum).

Studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wera sopravivenza u t-tkabbir tal-frieħ matul il-perjodu tal-ftim, li kienu mnaqqsa b' mod statistikament sinifikanti f'livelli ta' doża 125 u 25 darba oghla, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, b'tendenza lejn effett negattiv tas-sopravivenza tal-frieħ li jibda mid-doża ta' 5 mg/kg/kuljum. Fil-firien, l-espozizzjoni permezz tal-ħalib irriżultat f' medja mnaqqsa tal-piż tal-frieħ u leżjonijiet tal-kornea.

L-ebda attività mutagenika ma ġiet osservata, iżda attività klastogenika dgħajfa ġiet osservata fi studji *in vitro*. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ġenotossicità *in vivo* (fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden u fl-assaġġ tas-sintezi mhux skedata tad-DNA tal-fwied tal-ġrieden). Nitisinone ma weriex potenzjal karċinoġeniku fi studju li dam 26 ġimgha dwar riskju ta' kanċer fi ġrieden transġeniċi (TgrasH2).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Glycerol dibehenate  
Lattożju monoidrat

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

Matul iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali, il-pazjent jista' jaħżen il-flixxkun wara li jifthu għal mhux iktar minn xahrejn , u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dal-prodott mediċinali ma jeħtieġx kondizzjonijiet ta' temperatura speċjali meta jinħażen. Aħżen fil-flixxkun oriġinali sabiex tilqa 'mid-dawl.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-fliexken kwadri ta' HDPE 75 mL jiġu b'siġill ta' polipropilene (PP) li jimmarka jekk il-flixxkun infetaħx diġà u huwa reżistenti għall-ftuħ mit-tfal. Kull flixxkun fih 60 pillola. Kull kartuna fiha flixxkun wiehed.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1290/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2018

Data tal-aħhar tiġdid: 04 Meju 2023

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Sciensus International B.V.  
Bijsterhuizen 3142  
6604 LV Wijchen  
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Nityr 10 mg  
nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 10 mg ta' nitisinone.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattożju, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

60 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa ' mid-dawl.  
Id-dewmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali: xahrejn  
Data tal-ftuħ:

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA'L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1290/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nityr 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Pilloli Nityr 10 mg  
Nitisinone  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM JEW UNITÀ**

60 pillola

**6. OHRAJN**

Fih il-lattożju  
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa ' mid-dawl.  
Dewmien taż-żmien wara li jinfetaħ l-ewwel darba: xahrejn  
Data tal-ftuħ:

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Pilloli Nityr 10 mg nitisinone

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Nityr u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nityr
3. Kif għandek tiehu Nityr
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Nityr
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Nityr u għal xiex jintuża

Nityr fih is-sustanza attiva nitisinone. Nityr jintuża għat-trattament ta':

- marda rari msejha tirosinemija ereditarja tip 1 fl- adulti, adolexxenti u fit-tfal
- marda rari msejha alkaptonurja (AKU) fl-adulti

F'dan il-mard, ġismek ma jkunx kapaċi jkisser kompletament l-amino acid tyrosine (amino acids huma blokko tal-bini tal-proteini tagħna), b'hekk jiffirma sustanzi ta' ħsara. Dawn is-sustanzi jakkumulaw f'ġismek. **Nityr** jimblokka t-tkissir ta' tyrosine u s-sustanzi li jagħmlu l-ħsara ma jiffurmawx.

Għat-trattament ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1, għandek issegwi dieta speċjali meta tkun qed tiehu din il-mediċina, għax tyrosine jibqa' f'ġismek. Din id-dieta speċjali hija bbażata fuq kontenut baxx ta' tyrosine u ta' phenylalanine (amino acidu ieħor).

Għat-trattament ta' AKU, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex issegwi dieta speċjali.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nityr

##### Tihux Nityr

- jekk inti allergiku/a għal nitisinone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, ara s- sezzjoni "Tqala u treddiġh".

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nityr

- Għajnejk se jiġu ċekkjati minn oftalmologista qabel u b'mod regolari matul it-trattament b'nitisinone. Jekk ikollok għajnejk homor jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' effett fuq l-għajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal eżami tal-għajnejn. Problemi ta' għajnejn, ara sezzjoni 4, jistgħu jkunu sinjal ta' kontroll inadegwat tad-dieta.

Matul it-trattament, sejr in jittiehdulek kampjuni tad-demm sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament huwiex adegwat u biex jaċċerta ruħu li m'hemm l-ebda effett sekondarju possibbli li jkun qed jikkawża disturbji tad-demm.

Jekk tirċievi Nityr għat-trattament ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1, il-fwied tiegħek ser ikun iċċekkjat f'intervalli regolari, għax il-marda taffettwa l-fwied.

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek zjara ta' segwitu kull 6 xhur. Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji, huma rrakkomandati intervalli iqsar.

### **Mediċini oħra u Nityr**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Nityr jista' jinterferixxi mal-effett ta' mediċini oħra, bħal:

- Mediċini għall-epilessija (bħal phenytoin)
- Mediċini kontra t-tagħqid tad-demm (bħal warfarin)

### **Nityr mal-ikel**

Nityr jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta tul il-kors tal-kura tiegħek.

### **Tqala u treddigh**

Is-sigurtà ta' din il-mediċina ma gietx studjata f'nisa tqala u f'nisa li jkunu qegħdin ireddgħu.

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Jekk toħroġ tqila, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, ara s- sezzjoni "Tihux Nityr".

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina għandha effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk tesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vistai, ssuqx u thaddimx magni, sakemm il-vista terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

### **Nityr fih lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

## **3. Kif għandek tieħu Nityr**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għal tirosinemija ereditarja ta' tip 1, il-kura b'din il-mediċina għandha tinbeda u tiġi mmanigġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-marda.

Għal tirosinemija ereditarja ta' tip 1, id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' 1 mg/kg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija mill-ħalq. It-tabib tiegħek sejjer jaġġustalek id-doża individwalment.

Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' < 20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Għal AKU, id-doża rakkomandata hi ta' 10 mg darba kuljum.

Il-pazjenti li għandhom problem biex jibilgħu l-pilloli ta' Nityr huma rakkomandati jiehdu formulazzjonijiet alternattivi ta' nitisinone.

### **Jekk tiehu Nityr aktar milli suppost**

Jekk hadt aktar milli suppost minn din il-medicina, inti għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek mill-iktar fis possibbli.

### **Jekk tinsa tiehu Nityr**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **Jekk tieqaf tiehu Nityr**

Jekk għandek l-impressjoni li l-medicina mhijiex qiegħda taħdem kif suppost, kellem lit-tabib tiegħek. La għandek tibdel id-doża u lanqas twaqqaf il-kura mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji relatati mal-għajnejn, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal eżami tal-għajnejn. Trattament b'нитисинone twassal għal livelli oghla ta' tyrosine fid-demmi li jistgħu jikkawżaw sintomi relatati mal-għajnejn. F'pazjenti b'tirosinemija ereditarja tat-tip 1 (HT-1), huma rrappurtati b'mod komuni effetti sekondarji komuni relatati mal-għajnejn (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100) kkawżati minn livelli ta' tyrosine oghla huma infjammazzjoni fl-għajn (konguntivite), opacità u infjammazzjoni fil-kornea (keratite), sensitività għad-dawl (fotofobija) u ugiġh fl-għajnejn. Infjammazzjoni tal-kappell tal-għajn (blefarite) huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

F'pazjenti b'AKU, irritazzjoni fl-għajnejn (keratopatija) u wgiġh fl-għajnejn huma effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10).

### **Effetti sekondarji oħra rrappurtati f'pazjenti b'tirosinemija ereditarja ta' tip 1 huma elenkati hawn taht:**

#### Effetti sekondarji komuni oħra

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets (tromboċitopenja) u ċelloli bojod tad-demmi (lewkoopopenja), nuqqas ta' ċerti ċelloli bojod tad-demmi (granuloċitopenja).

#### Effetti sekondarji mhux komuni oħra

- zieda fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demmi (lewkoċitosi),
- ħakk (prurite), infjammazzjoni tal-gilda (dermatite sfoljattiva), raxx.

### **Effetti sekondarji oħra rrappurtati f'pazjenti b'AKU huma elenkati hawn taht:**

#### Effetti sekondarji komuni oħra

- bronkite
- pulmonite
- ħakk, raxx

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Nityr

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il- mediċina wara d- data ta ' skadenza li tidher fuq il- kartuna u t- tikketta tal- flixxkun wara "EXP".

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dil-mediċina ma tirrikjedix xi kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali.

Aħżen fil-flixxkun oriġinali sabiex tilqa ' mid-dawl.

Ladarba jinfetaħ il-flixxkun, il-mediċina tista' tinħażen għal perjodu ta' xahrejn, fejn imbagħad wara trid tintrema'.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu biex jiproteġu l- ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Nityr

- Is-sustanza attiva hi nitisinone.
- Kull pillola fiha 10 mg nitisinone.
- L\_ingredienti l-oħra huma l-glycerol dibehenate, u l-lattożju monoidrat (ara taqsima 2 taħt 'Nityr fih il-lattożju').

### Kif jidher Nityr u l-kontenut tal-pakkett

Nityr huma pilloli bojod għal beige, tondu, ċatti u jista 'jkollhom tikek sofor ċari u kannella mmarkati b' "L" fuq naħa waħda u " 10 " fuq in- naħa l- oħra.

Nityr huwa disponibbli fi flixxkun li fih 60 pillola.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, L-Irlanda

### Manifattur

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath,

K32 YD60, L-Irlanda

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142

6604 LV Wijchen

L-Olanda

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.