

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nitisinone MDK 2 mg kapsułki twarde
Nitisinone MDK 5 mg kapsułki twarde
Nitisinone MDK 10 mg kapsułki twarde
Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nitisinone MDK 2 mg kapsułki twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 2 mg nityzynonu.

Nitisinone MDK 5 mg kapsułki twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 5 mg nityzynonu.

Nitisinone MDK 10 mg kapsułki twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 10 mg nityzynonu.

Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 20 mg nityzynonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki zawierają biały lub białawy proszek.

Nitisinone MDK 2 mg kapsułki twarde

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (15,7 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „2 mg” na części zewnętrznej i „Nitisinone” na części wewnętrznej.

Nitisinone MDK 5 mg kapsułki twarde

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (15,7 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „5 mg” na części zewnętrznej i „Nitisinone” na części wewnętrznej.

Nitisinone MDK 10 mg kapsułki twarde

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (15,7 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „10 mg” na części zewnętrznej i „Nitisinone” na części wewnętrznej.

Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (15,7 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „20 mg” na części zewnętrznej i „Nitisinone” na części wewnętrznej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (we wszystkich grupach wiekowych) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyinemii typ 1 (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z HT-1.

Dawkowanie

Leczenie pacjentów z wszystkimi genotypami choroby należy rozpoczynać jak najwcześniej w celu zwiększenia szansy przeżycia i uniknięcia powikłań obejmujących niewydolność wątroby, nowotwór wątroby i chorobę nerek. Podczas leczenia nityzynonem wymagane jest jednocześnie stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz monitorowanie aminokwasów w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zalecana początkowa dawka dobową leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

Modyfikacja dawki

Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztynyloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych (patrz punkt 4.4). Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztynyloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów. Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała.

Niemniej oprócz wykonywania powyższych testów, na początku leczenia, po zmianie z dawkowania dwa razy na dobę na raz na dobę lub w przypadku pogorszenia może okazać się konieczna ściślejsza obserwacja wszystkich dostępnych parametrów biochemicznych (tj. poziom bursztynyloacetonu w osoczu, kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) w moczu i aktywność syntazy porfobilinogenu (PBG) erytrocytów).

Szczególne populacje

Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawki leku u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawki w mg/kg są takie same jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę można otworzyć i bezpośrednio przed podaniem wymieszać jej zawartość (proszek) z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej.

Inne postaci farmaceutyczne są dostępne dla dzieci i młodzieży, które mają trudności z połykaniem kapsułek.

W przypadku rozpoczęcia stosowania nityzynonu z jedzeniem, zaleca się rutynowe kontynuowanie takiego sposobu przyjmowania, patrz punkt 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy; krótsze odstępy między wizytami zalecane są w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Monitorowanie stężenia tyrozyny w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem, a następnie w regularnych odstępach czasu – przynajmniej raz w roku, zaleca się wykonania badania osocza z użyciem lampy szczelinowej. Pacjent, u którego występują zaburzenia widzenia podczas leczenia nityzynonem powinien być niezwłocznie zbadany przez okulistę. Należy ustalić, czy pacjent/pacjentka przestrzega zalecanej diety oraz wykonać pomiar stężenia tyrozyny w osoczu. W przypadku, gdy poziom tyrozyny w osoczu przekracza 500 mikromoli/L należy wprowadzić bardziej restrykcyjną dietę pod względem zawartości tyrozyny i fenyloalaniny. Nie zaleca się obniżania stężenia tyrozyny w osoczu za pomocą obniżenia lub odstawienia nityzynonu, ponieważ defekt metaboliczny może powodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

Obserwacja czynności wątroby

Należy regularnie obserwować czynności wątroby wykonując testy wątrobowe i obrazowanie wątroby. Ponadto zaleca się obserwowanie stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy. Wzrost stężeń alfa-fetoproteiny w surowicy może być oznaką nieprawidłowego leczenia. Pacjenci z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny lub oznakami guzków w wątrobie powinni zawsze być badani w kierunku obecności złośliwych nowotworów wątroby.

Obserwacja liczby płytek krwi i białych krwinek (WBC)

Zaleca się prowadzenie regularnych obserwacji liczby płytek krwi i białych krwinek, ponieważ podczas oceny klinicznej zaobserwowano kilka przypadków odwracalnej trombocytopenii i leukopenii.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Nityzynon jest umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9. W związku z tym leczenie nityzynonem może prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP 2C9. Należy dokładnie monitorować pacjentów

leczonych nityzynonem, którzy jednocześnie otrzymują produkty lecznicze z wąskim oknem terapeutycznym metabolizowane przez CYP 2C9, takie jak warfaryna i fenytoina. Konieczne może być dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych tego typu (patrz punkt 4.5)

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nityzynon jest metabolizowany *in vitro* przez CYP 3A4 i w związku z tym modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku równoczesnego podawania nityzynonu z inhibitorami lub lekami indukującymi ten enzym.

Z danych uzyskanych z badania klinicznego interakcji 80 mg nityzynonu w stanie stacjonarnym wynika, że nityzynon jest umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9 (2,3-krotne zwiększenie pola pod krzywą [AUC] tolbutamidu). W związku z tym leczenie nityzynonem może prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP 2C9 (patrz punkt 4.4).

Nityzynon jest słabym induktorem CYP 2E1 (30% zmniejszenie AUC chlorzoksazonu) oraz słabym inhibitorem OAT1 i OAT3 (1,7-krotne zwiększenie AUC furosemidu). Nityzynon nie hamował jednak aktywności CYP 2D6 (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono udokumentowanych badań nad interakcją produktu Nitisinone MDK kapsułki twarde z pożywieniem. Tym niemniej nityzynon podawano wraz z jedzeniem podczas badań ustalających skuteczność i bezpieczeństwo leku. Dlatego zaleca się rutynowo stosować nityzynon z jedzeniem, jeśli w taki sposób rozpoczęto leczenie, produktem Nitisinone MDK w postaci kapsułek twardych, patrz punkt 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania nityzynonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Nitisinone MDK nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania nityzynonu. Nityzynon przenika przez łożysko u ludzi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nityzynon przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały niepożądane działania leku u młodych w okresie pourodzeniowym wywołane kontaktem z lekiem przez mleko. W związku z tym matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu nityzynonu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nityzynon wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane dotyczące oczu (patrz punkt 4.8) mogą wpływać na wzrok. W przypadku wpływu na wzrok pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania niepożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczające zapalenie skóry może występować niezbyt często.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i bezwzględnej częstości opierają się na danych z badań klinicznych oraz stosowaniu po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	niezbyt często	leukocytoza
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka
	niezbyt często	zapalenie powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd
Badania diagnostyczne	bardzo często	podwyższone stężenia tyrozyny

Opis wybranych działań niepożądanych

Leczenie nityzynonem prowadzi do podwyższonego poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z reakcjami niepożądanymi związanymi z okiem takimi jak zmętnienie rogówki i zmiany hiperkeratotyczne. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym typem tyrozinemii przez obniżenie poziomu tyrozyny (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych granulocytopenia była ciężka ($< 0,5 \times 10^9/l$) jedynie niezbyt często i nie wiązała się z zakażeniami. Działania niepożądane wpływające na zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA ustępowały podczas dalszego leczenia nityzynonem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpoczynać niezwłocznie po rozpoznaniu HT-1. Z danych uzyskanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu nie wynika, aby profil bezpieczeństwa był różny w różnych podgrupach dzieci i młodzieży lub różny od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe spożycie nityzynonu przez osobę na diecie bez ograniczenia podaży tyrozyny i fenyloalaniny spowoduje podwyższenie poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z toksycznym wpływem na oczy, skórę i układ nerwowy. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym rodzajem tyrozyneimii. Brak dostępnych informacji o swoistym leczeniu w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX04.

Mechanizm działania

Zaburzenie biochemiczne w HT-1 polega na braku hydrolazy fumaryloacetoocetanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogronianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocetanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetoocetanu i fumaryloacetoocetanu. U pacjentów z HT1 te półprodukty zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloaceton i bursztynyloacetoocetan. Bursztynyloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy porfobilinogenu erytrocytów i poziomu 5-aminolewulinianu w moczu, zmniejszenia wydalanego z moczem bursztynyloacetonu, zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu oraz zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych. Dane uzyskane podczas badania klinicznego wskazują, że u ponad 90% pacjentów stężenie bursztynyloacetonu wydalanego z moczem uległo normalizacji w pierwszym tygodniu leczenia. Po właściwym dostosowaniu dawki nityzynonu obecność bursztynyloacetonu nie powinna być wykrywana w moczu i osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne było otwarte i bez grupy kontrolnej. Częstotliwość dawkowania w badaniu wynosiła dwa razy na dobę. Prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem jest przedstawione w tabeli poniżej.

Badanie NTBC (N=250)			
Wiek na początku leczenia	2 lata	4 lata	6 lat
≤ 2 miesiące	93%	93%	93%
≤ 6 miesięcy	93%	93%	93%
> 6 miesięcy	96%	95%	95%
Ogólnie	94%	94%	94%

Dane z badania wykorzystanego jako źródło danych historycznych z grup kontrolnych (van Spronsen et al., 1994) wykazały następujące prawdopodobieństwo przeżycia.

Wiek w chwili wystąpienia objawów	1 rok	2 lata
< 2 miesiące	38%	29%
2-6 miesięcy	74%	74%
> 6 miesięcy	96%	96%

Ponadto leczenie nityzynonem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych. Stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie leczenia powoduje dalsze zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem u pacjentów w wieku 24 miesięcy lub młodszych w momencie rozpoczęcia leczenia i u pacjentów w wieku powyżej 24 miesięcy w momencie rozpoczęcia leczenia:

Badanie NTBC (N=250)							
	Liczba pacjentów w punktach czasowych				Prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (95% przedział ufności) w punktach czasowych		
	początek	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
Wszyscy pacjenci	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Wiek na początku leczenia ≤ 24 miesiące	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Wiek na początku leczenia > 24 miesiące	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Z międzynarodowej ankiety z udziałem pacjentów z HT-1 leczonych jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych wynika, że raka wątrobowokomórkowego zdiagnozowano u 18% wszystkich pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeprowadzono badanie z udziałem 19 pacjentów z HT-1 oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem dwa razy na dobę. Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych lub innych ocenach bezpieczeństwa między dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę. Żaden z pacjentów nie miał wykrywalnego stężenia bursztynyloacetonu po zakończeniu okresu leczenia jedną dawką na dobę. Badanie wskazuje na to, że podawanie raz na dobę jest bezpieczne i skuteczne u pacjentów w każdym wieku. Dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg są jednak ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nityzynonu. U 10 zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki kapsułek nityzynonu (1 mg/kg masy ciała) końcowy okres półtrwania (mediana) nityzynonu w osoczu wynosił 54 godziny (wahając się od 39 do 86 godzin). Analizę parametrów farmakokinetycznych populacji przeprowadzono na

grupie 207 pacjentów z HT-1. Klirens i okres półtrwania określono odpowiednio jako 0,0956 l/kg masy ciała/dobę i 52,1 godziny.

Badania *in vitro* wykorzystujące mikrosomy ludzkiej wątroby i enzymy P450 z ekspresją cDNA wykazały ograniczony metabolizm, w którym pośredniczy CYP 3A4.

Z danych uzyskanych z badania klinicznego interakcji 80 mg nityzynonu w stanie stacjonarnym wynika, że nityzynon powodował 2,3-krotne zwiększenie AUC_{∞} tolbutamidu (substrat CYP 2C9), co wskazuje na umiarkowane hamowanie aktywności CYP 2C9. Nityzynon powodował około 30% zmniejszenie AUC_{∞} chlorzoksazonu, co wskazuje na słabą indukcję aktywności CYP 2E1. Nityzynon nie hamuje aktywności CYP 2D6, ponieważ podanie nityzynonu nie wpływało na AUC_{∞} metoprololu. AUC_{∞} furosemidu uległo 1,7-krotnemu zwiększeniu, co wskazuje na słabe hamowanie aktywności OAT1/OAT3 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się hamowania przez nityzynon metabolizmu, w którym pośredniczą CYP 1A2, 2C19 lub 3A4 lub indukowania CYP 1A2, 2B6 lub 3A4/5. Nie oczekuje się hamowania przez nityzynon transportu, w którym pośredniczą P-gp, BCRP lub OCT2. Nie oczekuje się, aby stężenie nityzynonu w osoczu osiągnięte w warunkach klinicznych hamowało transport, w którym pośredniczą OATP1B1 i OATP1B3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nityzynon stosowany w dawkach klinicznie istotnych wykazuje toksyczność dla zarodka i płodu u szczurów, myszy i królików. U królików nityzynon powodował uzależniony od wielkości dawki wzrost wad rozwojowych (przepuklina pępkowa i wytrzewienie) poczynając od dawki 2,5-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (2 mg/kg/dobę).

Badanie przed i postnatalne myszy wykazało statystycznie istotne ograniczenie przeżycia i wzrostu miotów w okresie karmienia przy podawaniu odpowiednio 125- i 25-krotnie większej dawki niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi, z trendem negatywnego wpływu na przeżycie miotów zaczynającym się od dawki 5 mg/kg/dobę. U szczurów kontakt z lekiem przez mleko powodował zmniejszenie średniej urodzeniowej masy ciała i zmętnienie rogówki.

W badaniach *in vitro* nie zauważono działania mutagennego, a jedynie słabe klastogenne działanie. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono śladów genotoksyczności (test mikrojąderkowy i badanie nieplanowej syntezy DNA na myszach). Nityzonon nie wykazał działania rakotwórczego w 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznych (TgrasH2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

skrobia (kukurydziana) wstępnie żelowana

Otoczka kapsułki

żelatyna

dwutlenek tytanu (E 171)

Nadruk

tlenek żelaza czarny (E 172),

szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg i 10 mg kapsułki twarde

2 lata.

Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Alternatywnie, lek może być przechowywany przez pojedynczy okres 2 miesięcy w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu lek należy usunąć.

Po otwarciu kapsułki

Jeśli kapsułka została otwarta i jej zawartość (proszek) wymieszana z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej (patrz punkt 4.2), to sporządzoną zawiesinę trzeba natychmiast spożyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z wieczkiem plastikowym z polietylenu o niskiej gęstości z membraną gwarancyjną (LDPE) zawierający 60 kapsułek twardych. Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 sierpnia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nitisinone MDK 2 mg kapsułki twarde
nityzynon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 2 mg nityzynonu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1217/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nitisinone MDK 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nitisinone MDK 2 mg kapsułki twarde
nityzynon

Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu można przechować przez 2 miesiące w temperaturze nie większej niż 25°C.
Po upływie tego okresu należy produkt usunąć.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 kapsułek twardych

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia leku z lodówki:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nitisinone MDK 5 mg kapsułki twarde
nityzynon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 5 mg nityzynonu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1217/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nitisinone MDK 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nitisinone MDK 5 mg kapsułki twarde
nityzynon

Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu można przechować przez 2 miesiące w temperaturze nie większej niż 25°C.
Po upływie tego okresu należy produkt usunąć.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 kapsułek twardych

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia leku z lodówki:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nitisinone MDK 10 mg kapsułki twarde
nityzynon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 10 mg nityzynonu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1217/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nitisinone MDK 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nitisinone MDK 10 mg kapsułki twarde
nityzynon

Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu można przechować przez 2 miesiące w temperaturze nie większej niż 25°C.
Po upływie tego okresu należy produkt usunąć.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 kapsułek twardych

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia leku z lodówki:

MendeliKABS Europe Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde
nityzynon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 20 mg nityzynonu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1217/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nitisinone MDK 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde
nityzynon

Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu można przechować przez 2 miesiące w temperaturze nie większej niż 25°C.
Po upływie tego okresu należy produkt usunąć.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 kapsułek twardych

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia leku z lodówki:

MendeliKABS Europe Limited

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nitisinone MDK 2 mg kapsułki twarde
Nitisinone MDK 5 mg kapsułki twarde
Nitisinone MDK 10 mg kapsułki twarde
Nitisinone MDK 20 mg kapsułki twarde

nityzynon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nitisinone MDK i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nitisinone MDK
3. Jak przyjmować lek Nitisinone MDK
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nitisinone MDK
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nitisinone MDK i w jakim celu się go stosuje

Nitisinone MDK zawiera substancję czynną nityzynon. Lek ten stosowany jest w leczeniu rzadkiej choroby zwanej dziedziczną tyrozyნიем typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci (we wszystkich grupach wiekowych).

W tej chorobie organizm chorego nie jest w stanie w pełni rozkładać aminokwasu tyrozyny (aminokwasy tworzą cząsteczki białek w naszym organizmie), czego wynikiem jest tworzenie się szkodliwych substancji. Substancje te odkładane są w organizmie. Nitisinone MDK powstrzymuje rozkład tyrozyny i szkodliwe substancje nie powstają.

Przyjmując ten lek należy przestrzegać specjalnej diety, ponieważ tyrozyna pozostaje w organizmie. Taka dieta powinna opierać się na spożyciu małej ilości tyrozyny i fenyloalaniny (inny aminokwas).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nitisinone MDK

Kiedy nie przyjmować leku Nitisinone MDK

- jeśli pacjent ma uczulenie na nityzynon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nitisinone MDK należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Okulista dokona badania oczu pacjenta przed rozpoczęciem leczenia nityzyny, a następnie regularnie podczas leczenia nityzyny. Jeśli u pacjenta wystąpi zaczerwienienie oczu lub inne objawy związane z oczami, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Problemy z oczami (patrz punkt 4) mogą wskazywać na niedostateczne ograniczenia dietetyczne.

W trakcie leczenia od pacjenta pobierane będą próbki krwi w celu zbadania, czy leczenie jest odpowiednie oraz upewnienia się, że nie występują działania niepożądane, mogące powodować zaburzenia krwi.

U pacjenta będą okresowo przeprowadzane testy wątrobowe, ponieważ choroba atakuje wątrobę.

Kontrola lekarska powinna odbywać się co 6 miesięcy. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych zaleca się częstsze kontrole.

Lek Nitisinone MDK a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nityzynon może wpływać na działanie innych leków, takich jak:

- leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina),
- leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna).

Stosowanie leku Nitisinone MDK z jedzeniem

W przypadku rozpoczęcia przyjmowania leku Nitisinone MDK z jedzeniem zaleca się kontynuowanie takiego sposobu jego stosowania.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa tego leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Pacjentki planujące ciążę powinny skontaktować się z lekarzem. Pacjentka, która zajdzie w ciążę musi natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pacjentki przyjmujące ten lek nie mogą karmić piersią, patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Nitisinone MDK”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek ten wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak jeśli u pacjenta występują reakcje niepożądane wpływające na wzrok, powinien on przerwać prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn do momentu powrotu wzroku do prawidłowego stanu (patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”).

3. Jak przyjmować lek Nitisinone MDK

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie tym lekiem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu 1.

Zalecana całkowita dawka dobową leku to 1 mg/kg masy ciała w podaniu doustnym. Lekarz dostosuje dawkę indywidualnie do potrzeb pacjenta. Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

W razie trudności z połknięciem kapsułki, kapsułkę można otworzyć i wymieszać proszek bezpośrednio przed podaniem z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nitisinone MDK

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki tego leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Nitisinone MDK

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli dawka zostanie pominięta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie przyjmowania leku Nitisinone MDK

W przypadku wrażenia, że działanie leku jest nieodpowiednie (zbyt mocne lub za słabe), należy zwrócić się do lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać leczenia przed skontaktowaniem się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy dotyczące oczu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Leczenie nityzynonem prowadzi do zwiększenia stężenia tyrozyny we krwi, co może powodować objawy dotyczące oczu. Częste objawy niepożądane dotyczące oczu (mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10) spowodowane przez zwiększone stężenie tyrozyny to zapalenie oka (zapalenie spojówek), zmętnienie i zapalenie rogówki, wrażliwość na światło (światłowstręt) oraz ból oka. Zapalenie powiek to niezbyt częste działanie niepożądane (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 100).

Inne częste działania niepożądane

- zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) i białych krwinek (leukocytopenia), niedobór pewnego typu białych krwinek (granulocytopenia).

Inne niezbyt częste objawy niepożądane

- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza),
- świąd, zapalenie skóry (złuszczenie), wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nitisinone MDK

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu butelki, produkt może być przechowywany przez pojedynczy okres 2 miesięcy w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu lek należy usunąć.

Należy pamiętać o zapisaniu na etykiecie butelki daty wyjęcia leku z lodówki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nitisinone MDK

- Substancją czynną leku jest nityzynon.
Nitisinone MDK 2 mg: Jedna kapsułka zawiera 2 mg nityzynonu.
Nitisinone MDK 5 mg: Jedna kapsułka zawiera 5 mg nityzynonu.
Nitisinone MDK 10 mg: Jedna kapsułka zawiera 10 mg nityzynonu.
Nitisinone MDK 20 mg: Jedna kapsułka zawiera 20 mg nityzynonu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki:
skrobia (kukurydziana) wstępnie żelowana.
Otoczka kapsułki:
żelatyna
dwutlenek tytanu (E 171).
Nadruk:
tlenek żelaza czarny (E 172), szelak

Jak wygląda lek Nitisinone MDK i co zawiera opakowanie

Kapsułki Nitisinone MDK mają długość 15,7 mm, są białe, nieprzezroczyste, twarde i wykonane z żelatyny z czarnym nadrukiem „Nitisinone” na części wewnętrznej oraz wielkością dawki „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” lub „20 mg” na części zewnętrznej. Kapsułki zawierają proszek o barwie białej lub zbliżonej do białej.

Kapsułki leku znajdują się w plastikowych butelkach. Każda butelka zawiera 60 kapsułek twardych. Każde karton zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.