

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nityr 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nitizinsonă 10 mg

Excipient cu efecte cunoscute

Fiecare comprimat conține lactoză (monohidrat) 102,99 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate albe până la bej, rotunde (7 mm), plate, care pot prezenta puncte de culoare galben deschis până la maro, marcate cu „10” pe o față și cu „L” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1)

Nityr este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu diagnostic confirmat de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1), în asociere cu reducerea aportului alimentar de tirozină și fenilalanină.

Alkaptonurie (AKU)

Nityr este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie (AKU).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

TE-1

Tratamentul cu nitizinsonă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu TE-1.

Tratamentul tuturor genotipurilor bolii trebuie inițiat cât mai curând posibil, pentru creșterea supraviețuirii generale și evitarea complicațiilor de tipul insuficienței hepatice, cancerului hepatic și bolilor renale. Tratamentul cu nitizinsonă trebuie asociat cu un regim dietetic cu conținut redus de fenilalanină și tirozină; acest regim trebuie controlat prin monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale aminoacizilor (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza inițială pentru TE 1

Doza zilnică inițială recomandată la adulți, adolescenți și copii este de 1 mg/kg, administrată pe cale orală. Doza de nitizinsonă trebuie ajustată pentru fiecare pacient. Se recomandă administrarea dozei o

dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, la această grupă de pacienți se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice.

Ajustarea dozei pentru TE 1

În timpul monitorizării periodice se recomandă urmărirea valorilor urinare de succinilacetonă, valorile testelor funcției hepatice și valorile de alfa-fetoproteină (vezi pct. 4.4). Dacă succinilacetonă este încă detectabilă în urină după o lună de la începerea tratamentului cu nitizidonă, doza de nitizidonă trebuie crescută la 1,5 mg/kg și zi. O doză de 2 mg/kg și zi poate fi necesară pe baza evaluării tuturor parametrilor biochimici. Această doză trebuie considerată drept doză maximă pentru toți pacienții. Dacă răspunsul biochimic este satisfăcător, doza trebuie ajustată numai în conformitate cu creșterea greutății.

Cu toate acestea, în afara testelor menționate, în timpul inițierii terapiei, după trecerea de la administrarea de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi sau dacă apare o deteriorare, este necesar să se monitorizeze mai atent toți parametrii biochimici disponibili (de exemplu succinilacetonă plasmatică, 5-aminolevulinatul urinar (ALA) și activitatea porfobilinogen (PBG)-sintetazei eritrocitare).

AKU

Tratamentul cu nitizidonă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu AKU.

Doza recomandată la pacienții adulți cu AKU este de 10 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu există recomandări specifice referitoare la dozele pentru vârstnici sau pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

TE 1: dozei recomandată exprimată în mg/kg este identică pentru copii și adulți.

Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală < 20 kg, la această grupă de pacienți se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice.

AKU: siguranța și eficacitatea Nityr la copii și adolescenți cu vârste între 0 și 18 ani cu AKU nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele nu pot fi divizate pentru a obține alte concentrații.

Pentru pacienții care necesită alte concentrații (de exemplu, multiplu de 10 mg sau concentrații sub 10 mg), sunt disponibile alte medicamente în concentrații mai mici.

Pentru pacienții copii și adolescenți care au dificultăți la înghițirea comprimatelor, sunt disponibile alte forme farmaceutice.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Mamele tratate cu nitizidonă nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.6 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei

Înainte de inițierea tratamentului cu nitizidonă și ulterior periodic, cel puțin o dată pe an, se recomandă efectuarea examenului oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu nitizidonă trebuie examinat imediat de către un oftalmolog.

TE 1: trebuie verificat dacă pacientul respectă regimul alimentar și trebuie măsurată concentrația plasmatică a tirozinei. În cazul în care concentrația plasmatică a tirozinei depășește 500 micromol/l, trebuie stabilit un regim dietetic mai restrictiv, prin reducerea ulterioară a aportului de tirozină și fenilalanină. Nu se recomandă scăderea concentrației plasmatice a tirozinei prin reducerea sau întreruperea administrării nitizidonei, deoarece defectul metabolic poate duce la deteriorarea stării clinice a pacientului.

AKU: la pacienții care prezintă keratopatii, trebuie să se monitorizeze și concentrația plasmatică a tirozinei. Trebuie să se implementeze un regim dietetic cu conținut restrictiv de tirozină și fenilalanină pentru a menține concentrația plasmatică a tirozinei sub 500 micromol/l. În plus, administrarea de nitizidonă trebuie întreruptă temporar și poate fi reluată după remiterea simptomelor.

Monitorizarea hepatică

TE 1: funcția ficatului trebuie monitorizată periodic prin explorări funcționale hepatice și prin controlul imagistic al ficatului. De asemenea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de alfa-fetoproteină. Creșterea concentrației serice de alfa-fetoproteină poate avea semnificația unui tratament inadecvat. La pacienții care prezintă o creștere a concentrației serice de alfa-fetoproteină sau semne de noduli hepatici sunt necesare investigații suplimentare privind prezența unor eventuale tumori maligne hepatice.

Monitorizarea numărului de trombocite și leucocite

Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite, atât la pacienții cu TE-1, cât și la cei cu AKU, deoarece în timpul evaluării clinice a TE-1 s-au observat unele cazuri reversibile de trombocitopenie și leucopenie.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

Nitizidona este un inhibitor moderat al CYP 2C9. Prin urmare, tratamentul cu nitizidonă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9. Pacienții tratați cu nitizidonă care utilizează concomitent medicamente cu indice terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP 2C9, cum sunt warfarina și fenitoina, trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nitizina este metabolizată *in vitro* de către izoenzima CYP 3A4 și, în consecință, poate fi necesară ajustarea dozei când nitizina este administrată concomitent cu inhibitori sau inductori ai acestei enzime.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizină 80 mg la starea de echilibru, nitizina este un inhibitor moderat al CYP 2C9 (o creștere de 2,3 ori a ASC a tolbutamidei); prin urmare, tratamentul cu nitizină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9 (vezi pct. 4.4).

Nitizina este un inductor slab al CYP 2E1 (scădere cu 30 % a ASC a clorzoxazonei) și un inhibitor slab al OAT1 și OAT3 (creștere de 1,7 ori a ASC a furosemidei), însă nitizina nu a inhibat CYP 2D6 (vezi pct. 5.2).

S-a efectuat un studiu privind administrarea Nitir și efectul alimentelor. Studiul a demonstrat că Nitir poate fi administrat împreună cu alimente sau fără alimente, fără ca biodisponibilitatea acestuia să fie influențată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea nitizinei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Nitir nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu nitizină. Nitizina traversează placenta la om.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitizina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat reacții adverse postnatale induse de expunerea la nitizina din lapte. În consecință, mamele care utilizează nitizină nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Nu există date referitoare la faptul că nitizina ar afecta fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nitir are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la nivelul ochilor (vezi pct. 4.8) pot afecta vederea. În cazul în care este afectată vederea, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, până când nu se remite evenimentul advers.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Prin mecanismul său de acțiune, nitizina determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei la toți pacienții tratați cu nitizină. Prin urmare, reacțiile adverse la nivel ocular, precum conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie și dureri oculare, legate de valorile crescute ale tirozinei sunt frecvente atât la pacienții cu TE-1, cât și la cei cu AKU. La grupul de pacienți cu TE-1, alte reacții adverse frecvente includ trombocitopenie, leucopenie și granulocitopenie. Dermatita exfoliativă poate apărea mai puțin frecvent.

Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Reacțiile adverse prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută se bazează pe datele provenite din studii clinice la pacienții cu TE-1 și AKU și din utilizarea de după punerea pe piață în indicația de TE-1. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Rezumatul reacțiilor adverse observate în timpul studiilor clinice

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența în indicația de TE-1	Frecvența în indicația de AKU¹	Reacție adversă
Infecții și infestări		Frecvente	Bronșită, pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente		Trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie
	Mai puțin frecvente		Leucocitoză
Tulburări oculare	Frecvente		Conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie
		Foarte frecvente ²	Keratopatie
	Frecvente	Foarte frecvente ²	Durere oculară
	Mai puțin frecvente		Blefarită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente		Dermatită exfoliativă, erupții eritematoase
	Mai puțin frecvente	Frecvente	Prurit, erupție cutanată tranzitorie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Valori crescute ale tirozinei

¹Frecvența se bazează pe un studiu clinic în indicația de AKU.

²Valorile crescute ale tirozinei sunt asociate cu reacția adversă oculară. Pacienții din studiul privind AKU nu au urmat un regim dietetic cu conținut restrictiv de tirozină și fenilalanină.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nitizinoză determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei. Valorile crescute ale tirozinei au fost asociate cu reacții adverse la nivel ocular, precum opacitate corneană și leziuni hipercheratozice la pacienții cu TE-1 și AKU. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie, prin scăderea valorilor tirozinei (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice privind indicația TE-1, granulocitopenia a fost severă mai puțin frecvent ($< 0,5 \times 10^9/l$) și nu a fost asociată cu infecții. Reacțiile adverse incluse în clasa Tulburări hematologice și limfatice din clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe s-au diminuat la continuarea tratamentului cu nitizinoză.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță în indicația de TE-1 este bazat în principal pe datele provenite de la copii și adolescenți, deoarece tratamentul cu nitizinoză trebuie început imediat după ce s-a stabilit diagnosticul de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1). Pe baza datelor provenite din studiile clinice și din experiența

de după punerea pe piață nu există indicații privind faptul că profilul de siguranță ar fi diferit pentru subgrupe diferite de copii și adolescenți sau diferit față de profilul de siguranță la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Ingestia accidentală de nitizinsonă de către persoanele cu regim alimentar normal, fără restricție pentru tirozină și fenilalanină, duce la creșterea valorilor tirozinei. Valorile crescute ale tirozinei au fost asociate cu toxicitate oculară, cutanată și la nivelul sistemului nervos. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie. Nu sunt disponibile informații cu privire la tratamentul specific al supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16A X04.

Mecanism de acțiune

Nitizinsona este un inhibitor competitiv al 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenazei, a doua etapă în metabolismul tirozinei. Prin inhibarea catabolismului normal al tirozinei la pacienții cu TE-1 și AKU, nitizinsona previne acumularea de metaboliți nocivi ulterior 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenazei.

Defectul biochimic în E-1 constă în deficitul de fumarilacetoacetat hidrolază, care este enzima finală a căii catabolice a tirozinei. Nitizinsona previne acumularea intermediarilor toxici maleilacetoacetat și fumarilacetoacetat. Altfel, acești intermediari sunt transformați în metaboliții toxici succinilacetonă și succinilacetoacetat. Succinilacetonă inhibă calea de sinteză a porfirinei, ducând la acumularea de 5-aminolevulinat.

Defectul biochimic în AKU constă în deficitul de hemogentizat 1,2 dioxigenază, a treia enzimă pe calea de sinteză catabolică a tirozinei. Nitizinsona previne acumularea metabolitului nociv acid homogentizic (HGA), care altfel duce la ocronoza articulațiilor și cartilajului și, astfel, la apariția caracteristicilor clinice ale bolii.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu TE-1, tratamentul cu nitizinsonă duce la normalizarea metabolismului porfirinei, cu activitate normală a porfobilinogen sintetazei eritrocitare și 5-aminolevulinatului urinar, scăderea excreției urinare de succinilacetonă, creșterea concentrației plasmatice de tirozină și creșterea excreției urinare a acizilor fenolici. Datele disponibile dintr-un studiu clinic arată că la peste 90 % dintre pacienți, succinilacetonă urinară s-a normalizat în timpul primei săptămâni de tratament. Succinilacetonă nu trebuie să fie detectabilă în urină sau plasmă când doza de nitizinsonă este ajustată în mod adecvat.

La pacienții cu AKU, tratamentul cu nitizinsonă reduce acumularea de HGA. Datele disponibile dintr-un studiu clinic arată o reducere de 99,7 % a HGA urinar și o reducere de 98,8 % a HGA seric după tratamentul cu nitizinsonă, comparativ cu pacienții netratați, după 12 luni de tratament.

Eficacitate și siguranță clinică în indicația de TE-1

Studiul clinic a fost în regim deschis și fără grup de control. Frecvența administrării în cadrul studiului a fost de două ori pe zi. Probabilitățile de supraviețuire după 2, 4 și 6 ani de tratament cu nitizinoză sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2. Probabilitatea de supraviețuire după tratamentul cu nitizinoză

Studiul NTBC (N = 250)			
Vârsta la începutul tratamentului	2 ani	4 ani	6 ani
≤ 2 luni	93 %	93 %	93 %
≤ 6 luni	93 %	93 %	93 %
> 6 luni	96 %	95 %	95 %
Global	94 %	94 %	94 %

Datele dintr-un studiu utilizat ca un control istoric (van Spronsen et al., 1994) au evidențiat următoarea probabilitate de supraviețuire.

Tabelul 3. Probabilitatea de supraviețuire bazată pe controlul istoric

Vârsta la debutul simptomelor	1 an	2 ani
< 2 luni	38 %	29 %
> 2-6 luni	74 %	74 %
> 6 luni	96 %	96 %

De asemenea, s-a constatat că tratamentul cu nitizinoză determină reducerea riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular, comparativ cu datele istorice privind tratamentul bazat numai pe regim alimentar restrictiv. S-a constatat că inițierea precoce a tratamentului a dus la o scădere ulterioară a riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular.

Probabilitatea la 2, 4 și 6 ani de a nu apărea carcinom hepatocelular (CHC) în timpul tratamentului cu nitizinoză pentru pacienții cu vârsta de 24 luni sau mai mică la începerea tratamentului și pentru cei cu vârsta peste 24 luni la începerea tratamentului este prezentată în tabelul următor:

Tabelul 4. Probabilitatea ca HCC să nu se dezvolte în timpul tratamentului cu nitizinoză

Studiul NTBC (N = 250)							
	Număr de pacienți la				Probabilitatea de a nu apărea CHC (interval de încredere 95%) la		
	Momentul inițial	2 ani	4 ani	6 ani	2 ani	4 ani	6 ani
Toți pacienții	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Vârsta la momentul inițial ≤ 24 luni	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Vârsta la momentul inițial > 24 luni	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

În cadrul unui sondaj internațional la pacienți cu HT-1 în tratament exclusiv cu restricție alimentară, s-a constatat că CHC a fost diagnosticat la 18 % dintre toți pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

S-a efectuat un studiu de evaluare a FC, a eficacității și a siguranței administrării o dată pe zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi, la 19 pacienți cu HT-1. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere clinic cu privire la EA sau alte evaluări ale siguranței între administrarea o dată pe zi și administrarea de două ori pe zi. Niciun pacient nu a prezentat concentrații detectabile de succinilacetonă (SA) la sfârșitul perioadei de tratament cu administrare o dată pe zi. Studiul indică faptul că administrarea o dată pe zi este sigură și eficace la pacienții din toate grupele de vârstă. Cu toate acestea, datele provenite de la pacienți cu greutate corporală < 20 kg sunt limitate.

Eficacitate și siguranță clinică în indicația de AKU

Eficacitatea și siguranța unei doze de nitizinsonă 10 mg o dată pe zi pentru tratamentul pacienților adulți cu AKU au fost demonstrate în cadrul unui studiu randomizat, în regim orb pentru evaluator, necontrolat din punct de vedere al tratamentului, cu grupuri paralele și cu durată de 48 de luni, efectuat la 138 pacienți (69 tratați cu nitizinsonă). Criteriul final de evaluare principal a fost reprezentat de efectul asupra valorilor urinare ale HGA; în urma tratamentului cu nitizinsonă, s-a observat o reducere de 99,7 %, comparativ cu pacienții din grupul de control netratați, după 12 luni de tratament. Tratamentul cu nitizinsonă a demonstrat un efect pozitiv semnificativ din punct de vedere statistic asupra cAKUSI, pigmentării oculare, pigmentării auriculare, osteopeniei la nivelul șoldului și numărului de regiuni dureroase la nivelul coloanei vertebrale, comparativ cu pacienții din grupul de control netratați. cAKUSI reprezintă un scor compus, care include pigmentarea oculară și auriculară, litiaza renală și prostatică, stenoza aortică, osteopenia, fracturile osoase, rupturile de tendoane/ligamente/mușchi, cifoza, scolioza, artroplastiile și alte manifestări ale AKU. Astfel, scăderea valorilor HGA la pacienții tratați cu nitizinsonă a avut ca rezultat o reducere a procesului ocronotic și o reducere a manifestărilor clinice, ceea ce a susținut diminuarea progresiei bolii.

Evenimentele oculare, precum keratopatie și durere oculară, infecțiile, cefaleea și creșterea în greutate au fost raportate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu nitizinsonă, comparativ cu cei netratați. Keratopatia a dus la întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului la 14 % din pacienții tratați cu nitizinsonă, dar a fost reversibilă după retragerea nitizinsonei.

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta > 70 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii specifice privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nitizinsonei. După administrarea unei doze unice de Nityr comprimate (10 mg) la 23 de voluntari sănătoși, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nitizinsonei a fost de 59 de ore (cu valori de la 41 la 74 de ore).

Analiza farmacocinetică a populației s-a efectuat pe un grup de 207 pacienți cu TE-1. Clearance-ul și timpul de înjumătățire plasmatică au fost de 0,0956 l/kg și respectiv de 52,1 ore.

Studii *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani și enzime P450 exprimate prin ADNc au demonstrat că metabolizarea mediată de către CYP 3A4 a fost limitată.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizinsonă 80 mg la starea de echilibru, nitizinsona a determinat o creștere de 2,3 ori a ASC_{∞} a substratului CYP 2C9 tolbutamidă, ceea ce indică o inhibare moderată a CYP 2C9. Nitizinsona a determinat o scădere cu aproximativ 30 % a ASC_{∞} a clorzoxazonei, ceea ce indică o inducere slabă a CYP 2E1. Nitizinsona nu inhibă CYP 2D6, având în vedere că ASC_{∞} a metoprololului nu a fost afectată de administrarea nitizinsonei. ASC_{∞} a furosemidului a crescut de 1,7 ori, indicând o inhibare slabă a OAT1/OAT3 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca nitizinsona să inhibe metabolizarea mediată de către CYP 1A2, 2C19 sau 3A4 sau să inducă CYP 1A2, 2B6 sau 3A4/5. Nu se preconizează ca nitizinsona să inhibe transportul mediat de către gp-P, BCRP sau OCT2. Nu se preconizează ca concentrația

plasmatică de nitizinsonă atinsă în context clinic să inhibe transportul mediat de către OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nitizinsona a manifestat embriotoxicitate și fetotoxicitate la șoarece și iepure, la doze semnificative clinic. La iepure, nitizinsona a indus o creștere dependentă de doză a incidenței malformațiilor (hernie ombilicală și gastroschizis) începând de la o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (2 mg/kg și zi).

Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șoarece a demonstrat o reducere semnificativă statistic a supraviețuirii și dezvoltării puilor în perioada de întrerupere a alăptării, la doze de 125 de ori și respectiv de 25 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, cu o influențare a tendinței negative de supraviețuire a puilor începând de la doza de 5 mg/kg și zi. La șobolan, expunerea prin intermediul laptelui a dus la scăderea greutateii medii a puilor și la leziuni ale corneei.

Nu a fost observată activitate mutagenă, în schimb s-a observat o activitate clastogenă redusă în studiile *in vitro*. Nu s-au obținut dovezi cu privire la genotoxicitatea *in vivo* (testul cu micronuclei la șoarece și testul sintezei neprogramate de ADN pe ficat de șoarece). Nitizinsona nu a demonstrat carcinogenitate în cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici (TgrasH2).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dibehenat de glicerol
Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

În timpul perioadei de valabilitate, pacientul poate păstra flaconul o perioadă de 2 luni după prima deschidere, după care medicamentul trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii. A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon paralelipipedic de 75 ml, din polietilenă de înaltă densitate, cu capac din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 60 de comprimate. Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1290/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 iulie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nityr 10 mg comprimate
nitizinsonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține nitizinsonă 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

60 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.
Perioada de valabilitate după prima deschidere: 2 luni
Data deschiderii:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1290/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE

Nityr 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nityr 10 mg comprimate
nitizidonă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 comprimate

6. ALTE INFORMAȚII

Conține lactoză

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Perioada de valabilitate după prima deschidere: 2 luni

Data deschiderii:

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nityr 10 mg comprimate Nitizinonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nityr și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nityr
3. Cum să luați Nityr
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nityr
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nityr și pentru ce se utilizează

Nityr conține substanța activă nitizinonă. Nityr este utilizat pentru a trata:

- o boală rară numită tirozinemie ereditară de tip 1 la adulți, adolescenți și copii.
- o boală rară numită alkaptonurie (AKU) la adulți.

În aceste boli, organismul dumneavoastră nu este capabil să descompună complet aminoacidul tirozină (aminoacizii sunt componentele de bază ale proteinelor noastre), formând substanțe dăunătoare. Aceste substanțe se acumulează în organismul dumneavoastră. Nityr blochează descompunerea tirozinei și substanțele dăunătoare nu se mai formează.

Pentru tratamentul tirozinemiei ereditare de tip 1, trebuie să urmați un regim alimentar special în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece tirozina va rămâne în organismul dumneavoastră. Acest regim alimentar special se bazează pe un conținut redus de tirozină și fenilalanină (un alt aminoacid).

Pentru tratamentul AKU, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să urmați un regim alimentar special.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nityr

Nu luați Nityr

- dacă sunteți alergic la nitizinonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nityr, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Vi se va efectua un control la ochi de către un medic oftalmolog înainte tratamentului cu nitizinină, precum și periodic. Dacă vi s-au înroșit ochii sau la orice alte semne de afectare a ochilor, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră, în vederea unui examen oftalmologic. Tulburările oculare pot fi un semn că regimul alimentar este controlat inadecvat (vezi pct. 4).

În timpul tratamentului, vă vor fi recoltate probe de sânge, pentru ca medicul dumneavoastră să poată verifica dacă tratamentul este adecvat și să se asigure că nu apar eventuale reacții adverse care să determine tulburări ale sângelui.

Dacă vi se administrează Nityr pentru tratamentul tirozinemiei ereditare de tip 1, ficatul dumneavoastră va fi controlat la intervale regulate, deoarece boala afectează ficatul.

Examinarea de către medicul dumneavoastră trebuie efectuată la interval de 6 luni. Dacă aveți orice reacții adverse, sunt recomandate intervale mai scurte.

Nityr împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nityr poate influența efectul altor medicamente, cum sunt:

- Medicamente pentru epilepsie (cum este fenitoina)
- Medicamente împotriva coagulării sângelui (cum este warfarina)

Nityr împreună cu alimente

Nityr poate fi administrat împreună cu alimente sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Siguranța administrării acestui medicament nu a fost studiată la femei gravide și care alăptează.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul administrării acestui medicament, vezi pct. „Nu luați Nityr”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, dacă manifestați reacții adverse care afectează vederea, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje, până când vederea dumneavoastră nu revine la normal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Nityr conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Nityr

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Pentru tratamentul tirozinemiei ereditare de tip 1, tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii.

Pentru tratamentul tirozinemiei ereditare de tip 1, doza zilnică uzuală totală recomandată este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată pe cale orală. Medicul dumneavoastră va ajusta doza în mod individual, pentru fiecare pacient în parte.

Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală < 20 kg, la această grupă de pacienți se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice.

Pentru AKU, doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi.

Pacienților care au probleme cu înghițirea comprimatelor întregi de Nityr li se recomandă administrarea altor forme farmaceutice de nitizinină.

Dacă luați mai mult Nityr decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât ar fi trebuit din acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să luați Nityr

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Nityr

Dacă aveți impresia că medicamentul nu acționează adecvat, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu schimbați doza sau nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați orice reacții adverse la nivelul ochilor, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră, în vederea efectuării unui examen oftalmologic. Tratamentul cu nitizinină determină creșterea valorilor de tirozină în sânge, ceea ce poate provoca simptome la nivelul ochilor. La pacienții cu tirozinemie ereditară de tip 1, reacțiile adverse raportate frecvent la nivelul ochilor (pot afecta mai mult de 1 din 100 persoane) provocate de valorile crescute de tirozină sunt inflamație la nivelul ochilor (conjunctivită), opacifiere și inflamație a corneei (cheratită), sensibilitate la lumină (fotofobie) și durere oculară. Inflamația pleoapei (blefarită) este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).

La pacienții cu AKU, iritația oculară (keratopatia) și durerea oculară sunt reacții adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse raportate la pacienții cu tirozinemie ereditară de tip 1 sunt enumerate mai jos:

Alte reacții adverse frecvente

- reducere a numărului de plachete (trombocitopenie) și globule albe din sânge (leucopenie),
diminuare a numărului anumitor tipuri de globule albe din sânge (granulocitopenie).

Alte reacții adverse mai puțin frecvente

- creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză),
- mâncărime (prurit), inflamație a pielii (dermatită exfoliativă), erupție trecătoare pe piele.

Alte reacții adverse raportate la pacienții cu AKU sunt enumerate mai jos:

Alte reacții adverse frecvente

- bronșită,
- pneumonie,
- mâncărime (prurit), erupție trecătoare pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nityr

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare menționată pe cutie și pe eticheta flaconului după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Odată deschis flaconul, medicamentul poate fi păstrat o perioadă de 2 luni, după care trebuie eliminat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nityr

- Substanța activă este nitizinoxol.
- Fiecare comprimat conține nitizinoxol 10 mg.
- Celelalte componente sunt dibehenat de glicerol și lactoză monohidrat (vezi pct. 2 la „Nityr conține lactoză”)

Cum arată Nityr și conținutul ambalajului

Nityr se prezintă sub formă de comprimate de culoare albă până la bej, rotunde, plate, care pot prezenta puncte de culoare galben deschis până la maro, marcate cu „L” pe o față și cu „10” pe cealaltă față. Nityr este disponibil într-un flacon care conține 60 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.