

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nityr 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg nitizinona.

Pomožna snov z znanim učinkom.

Ena tableta vsebuje 102,99 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do bež, okrogla (7 mm), ploščata tableta, posejana s svetlorumenimi do rjavimi pikami, z oznako „10“ na eni strani in oznako „L“ na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dedna tirozinemija tipa 1 (HT-1 – hereditary tyrosinemia type 1)

Zdravilo Nityr je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s potrjeno diagnozo dedne tirozinemije tipa 1 (HT-1 – »hereditary tyrosinemia type 1«), ki so hkrati na dieti z nizko vsebnostjo tirozina in fenilalanina.

Alkaptonurija (AKU)

Zdravilo Nityr je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z alkaptonurijo (AKU).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

HT-1

Zdravljenje z nitizinonom mora začeti in nadzorovati zdravnik, usposobljen za zdravljenje bolnikov s HT-1.

Zdravljenje vseh genotipov bolezni je treba začeti čim prej, da se poveča možnost preživetja in se preprečijo zapleti, kot so odpoved jeter, rak na jetrih in bolezni ledvic. Poleg zdravljenja z nitizinonom je potrebna dieta z nizko vsebnostjo fenilalanina in tirozina, pri čemer je treba nadzorovati aminokislino v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Začetni odmerek pri HT-1

Priporočeni začetni dnevni odmerek za otroke in odrasle je 1 mg/kg telesne mase, ki se jemlje peroralno. Odmerek nitizinona je treba prilagoditi posamezniku. Priporočljivo je dajanje odmerka enkrat dnevno. Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Prilagoditev odmerka pri HT-1

Med rednim nadzorovanjem je treba spremljati sukcinilaceton v urinu, teste delovanja jeter in raven alfa-fetoproteina (glejte poglavje 4.4). Če en mesec po začetku zdravljenja z nitizinom v urinu še vedno zasledite sukcinilaceton, je treba odmerek nitizinona povečati na 1,5 mg/kg telesne mase na dan. Na podlagi ocene biokemičnih parametrov bo morda potreben odmerek 2 mg/kg telesne mase na dan. To je za vse bolnike največji dovoljeni odmerek.

V primeru ugodne biokemične reakcije je treba odmerek prilagoditi le v skladu s povečanjem telesne mase.

Poleg zgoraj navedenih testov bo med začetkom zdravljenja, pri prehodu z dajanja dvakrat na dan na dajanje enkrat na dan ali v primeru poslabšanja morda treba podrobneje spremljati vse razpoložljive biokemične parametre (npr. sukcinilaceton v plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) v urinu in delovanje eritrocitne porfobilinogen-sintaze (PBG).

AKU

Zdravljenje z nitizinom mora začeti in nadzorovati zdravnik, usposobljen za zdravljenje bolnikov s AKU.

Priporočeni odmerek pri populaciji odraslih bolnikov z AKU je 10 mg enkrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Za starejše bolnike ali bolnike z ledvično ali jetrno okvaro ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Pediatrična populacija

HT-1: Priporočeni odmerek v mg/kg telesne mase je enak za otroke in odrasle.

Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

AKU: Varnost in učinkovitost zdravila Nityr pri otrocih z AKU, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Tablete niso primerne za delitev z namenom, da se dobi drugačna jakost.

Za bolnike, ki potrebujejo drugačne jakosti (npr. med večkratniki 10 mg ali nižje od 10 mg), so na voljo druga zdravila z nižjimi jakostmi.

Za pediatrične bolnike, ki imajo težave s požiranjem tablet, so na voljo druge farmacevtske oblike.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Materi, ki jemljejo nitizinon, ne smejo dojiti (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kontrolni pregledi naj bodo izvedeni vsakih 6 mesecev, krajši razmiki med posameznimi pregledi so priporočljivi v primeru neželenih učinkov.

Nadziranje ravni tirozina v plazmi

Pred začetkom zdravljenja z nitizinom in nato redno, a vsaj enkrat na leto, je priporočljivo opraviti pregled oči s špransko svetilko. Če se pri bolniku med zdravljenjem z nitizinom pojavijo motnje vida, mora nemudoma na okulistični pregled.

HT-1: Zdravnik mora ugotoviti, ali se bolnik drži dietnega režima, in izmeriti koncentracijo tirozina v plazmi. Če raven tirozina v plazmi presega 500 mikromolov/l, je treba z dieto še bolj zmanjšati vnos tirozina in fenilalanina. Koncentracije tirozina v plazmi ni priporočljivo zniževati z zmanjšanjem ali prekinitvijo dajanja nitizinona, ker lahko presnovna motnja poslabša bolnikovo klinično stanje.

AKU: Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo keratopatije, je treba spremljati ravni tirozina v plazmi. Uvesti je treba dieto z omejenim vnosom tirozina in fenilalanina, da se ohranja raven tirozina v plazmi pod 500 mikromolov/l. Poleg tega je treba nitizinon začasno ukiniti in ga je dovoljeno ponovno uvesti šele, ko simptomi izzvenijo.

Spremljanje jeter

HT-1: Delovanje jeter je treba redno spremljati s testi delovanja jeter in slikanjem. Priporočljivo je tudi spremljanje koncentracij alfa-fetoproteina v serumu. Povečanje koncentracije alfa-fetoproteina je lahko znak neustreznega zdravljenja. Pri bolnikih s povečanim alfa-fetoproteinom ali znaki vozlov na jetrih je treba oceniti možnost, da na jetrih nastane maligna tvorba.

Spremljanje trombocitov in belih krvnih celic

Tako pri bolnikih s HT-1 kot AKU je priporočljivo redno spremljanje števila trombocitov in belih krvnih celic, ker so med kliničnim ocenjevanjem HT-1 opazili nekaj primerov reverzibilne trombocitopenije in levkopenije.

Laktoza

Bolniki z redko prirojeno intoleranco na galaktozo, popolnim pomanjkanjem laktaze ali motnjo absorpcije glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Nitizinon je zmerni zaviralec encima CYP 2C9. Zdravljenje z nitizinom zato lahko povzroči zvišane plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP 2C9. Bolnike, zdravljene z nitizinom, ki se sočasno zdravijo z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo preko encima CYP 2C9, kot sta varfarin in fenitoin, je treba skrbno spremljati. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka sočasno dajanih zdravil (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nitizinon se *in vitro* presnavlja z encimom CYP 3A4, zato bo v primeru dajanja nitizinona skupaj z inhibitorji ali induktorji tega encima morda treba prilagoditi odmerek.

Klinična študija medsebojnega delovanja z nitizinom 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja je pokazala, da je nitizinon zmerni zaviralec encima CYP 2C9 (2,3-kratno zvišanje AUC tolbutamida), zato lahko zdravljenje z nitizinom povzroči zvišane plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP 2C9 (glejte poglavje 4.4).

Nitizinin je šibek induktor encima CYP 2E1 (znižanje AUC klorzoksazona za 30 %) in šibek zaviralec OAT1 in OAT3 (1,7-kratno zvišanje AUC furosemida), medtem ko nitizinin ni zaviral encima CYP 2D6 (glejte poglavje 5.2).

Opravljenе so bile študije učinka hrane na zdravilo Nityr. Pokazale so, da se zdravilo Nityr lahko jemlje s hrano ali brez nje, ne da bi to vplivalo na njegovo biološko uporabnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi nitizinona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Nityr ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z nitizinomom. Nitizinin pri ljudeh prehaja skozi posteljico.

Dojenje

Ni znano, ali se nitizinin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale neželene poporodne učinke zaradi izpostavljenosti nitizinonu v mleku. Matere, ki jemljejo zdravilo Nityr, ne smejo dojiti, ker tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Podatkov o vplivu nitizinona na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nityr ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki na oči (glejte poglavje 4.8) lahko vplivajo na vid. Če je prizadet vid, naj bolnik ne vozi in ne upravlja strojev, dokler neželen učinek ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nitizinin s svojim načinom delovanja povečuje ravni tirozina pri vseh bolnikih, zdravljenih z nitizinomom. Neželeni učinki, povezani z očmi, kot so konjunktivitis, motnjava roženice, keratitis, fotofobija in bolečine v očeh, povezane s povečanimi ravnmi tirozina, so zato pogosti pri bolnikih s HT-1 in AKU. V populaciji s HT-1 drugi pogosti neželeni učinki vključujejo trombocitopenijo, levkopenijo in granulocitopenijo. Eksfoliativni dermatitis se lahko pojavi občasno.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj in so razvrščene na podlagi organskih sistemov in absolutne pogostnosti, temeljijo na podatkih iz kliničnih študij pri bolnikih s HT-1 in AKU in uporabe v obdobju trženja pri HT-1. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki, $< 1/10\ 000$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Povzetek neželenih učinkov, opaženih med kliničnimi preskušanjih

Organski sistem	Pogostnost pri HT-1	Pogostnost pri AKU ¹	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni		Pogosti	bronhitis, pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti		trombocitopenija, levkopenija, granulocitopenija
	Občasni		levkocitoza
Očesne bolezni	Pogosti		konjunktivitis, motnjava roženice, keratitis, fotofobija
		Zelo pogosti ²	keratopatija
	Pogosti	Zelo pogosti ²	bolečine v očeh
	Občasni		blefaritis
Bolezni kože in podkožja	Občasni		eksfoliativni dermatitis, kožni izpuščaji
Preiskave	Občasni	Pogosti	pruritus, izpuščaj
	Zelo pogosti	Zelo pogosti	povečane ravni tirozina

¹Pogostnost temelji na eni klinični študiji pri AKU.

²Zvišane ravni tirozina so povezane z neželenimi učinki na oči. Bolniki v študiji AKU niso imeli diete z omejenim vnosom tirozina in fenilalanina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravljenje z nitizonom vodi v zvišane ravni tirozina. Povečane ravni tirozina so povezane z neželenimi učinki, povezanimi z očmi, kot so motnjava roženice in hiperkeratozne lezije pri bolnikih s HT-1 in AKU. Omejitev tirozina in fenilalanina v dieti bi morala omejiti toksičnost, ki je povezana s tem tipom tirozinemije z zniževanjem ravni tirozina (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah HT-1 je bila granulocitopenija le občasno težka ($< 0,5 \times 10^9/l$) in ni bila povezana z okužbami. Neželeni učinki, ki vplivajo na organske sisteme v skupini bolezni krvi in limfatičnega sistema, so pri nadaljnjem zdravljenju z nitizonom izzveneli.

Pediatrična populacija

Varnostni profil pri HT-1 v glavnem temelji na pediatričnih bolnikih, ker je treba zdravljenje z nitizonom začeti takoj, ko je ugotovljena diagnoza dedne tirozinemije tipa 1 (HT-1). Iz kliničnih študij in iz podatkov v obdobju trženja zdravila se pri nobeni indikaciji ne pokaže različen varnostni profil pri različnih podskupinah pediatričnih bolnikov ali drugačen varnostni profil glede na odrasle bolnike.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri osebah, ki imajo normalno dieto brez omejitve tirozina in fenilalanina in pomotoma zaužijejo nitizon, se bo raven tirozina povečala. Povečane ravni tirozina so povezane s toksičnim učinkom na

oči, kožo in živčevje. Zmanjšanje količine tirozina in fenilalanina v dieti bi morale zmanjšati toksičnosti, povezane s to vrsto tirozinemije. Ni podatkov o specifičnosti zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16A X04.

Mehanizem delovanja

Nitizinin je kompetitivni inhibitor encima 4-hidroksifenilpiruvat-dioksigenaze, ki je drugi korak pri presnovi tirozina. Pri inhibiciji normalnega katabolizma tirozina pri bolnikih, ki imajo HT-1 in AKU, nitizinin prepreči akumulacijo škodljivih presnovkov, ki kasneje nastajajo med 4-hidroksifenilpiruvat-dioksigenazo.

Biokemična motnja pri HT-1 je pomanjkanje fumarilacetoacetat-hidrolaze, ki je končni encim v katabolni poti tirozina. Nitizinin prepreči akumulacijo toksičnih intermediatov, kot sta maleilacetoacetat in fumarilacetoacetat. Ta intermedijata se sicer pretvorita v toksična presnovka sukcinilaceton in sukcinilacetoacetat. Sukcinilaceton zavira proces sinteze porfirina in povzroča akumulacijo 5-aminolevulinata.

Biokemični učinek pri AKU je pomanjkanje homogentizat 1,2 dioksigenaze, tretjega encima katabolne poti tirozina. Nitizinin prepreči akumulacijo škodljivega presnovka homogentizične kisline (HGA, homogentisic acid), ki sicer povzroči okronozo sklepov in hrustanca in s tem razvoj kliničnih znakov bolezni.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s HT-1 zdravljenje z nitizininom omogoča, da se vzpostavi normalna presnova porfirina z normalnim delovanjem eritrocitne porfobilinogen-sintaze in 5-aminolevulinatom v urinu, da se zmanjša izločanje sukcinilacetona z urinom, poveča koncentracija tirozina v plazmi in tudi odvajanje fenola z urinom. Razpoložljivi podatki klinične študije so pokazali, da se je sukcinilaceton v urinu pri več kot 90 % bolnikov normaliziral v prvem tednu zdravljenja. Pri ustrezno prilagojenem odmerku nitizinona se v urinu ali plazmi sukcinilaceton ne bi smel pojavljati.

Pri bolnikih z AKU zdravljenje z nitizininom zmanjša akumulacijo HGA. Razpoložljivi podatki iz klinične študije kažejo 99,7-% zmanjšanje HGA v urinu in 98,8-% zmanjšanje HGA v serumu po zdravljenju z nitizininom v primerjavi z nezdravljenimi kontrolnimi bolniki po 12-mesečnem zdravljenju.

Klinična učinkovitost in varnost pri HT-1

Klinična študija je bila odprta in nenadzorovana. Pogostnost odmerjanja v študiji je bila dvakrat dnevno. Verjetnosti preživetja po 2, 4 in 6 letih zdravljenja z nitizininom so povzete v spodnji preglednici.

Preglednica 2. Verjetnost preživetja po zdravljenju z nitizinom

Študija NTBC (N = 250)			
Starost na začetku zdravljenja	2 leti	4 leta	6 let
≤ 2 meseca	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mesecev	93 %	93 %	93 %
> 6 mesecev	96 %	95 %	95 %
celokupna	94 %	94 %	94 %

Podatki iz študije, uporabljeni kot pretekle kontrolne vrednosti (van Spronsen et al., 1994), so pokazali naslednjo verjetnost preživetja.

Preglednica 3. Verjetnost preživetja na podlagi zgodovinskega nadzora

Starost pri pojavu simptomov	1 leto	2 leti
< 2 meseca	38 %	29 %
> 2-6 mesecev	74 %	74 %
> 6 mesecev	96 %	96 %

Poleg tega so odkrili, da zdravljenje z nitizinom, v primerjavi s podatki o zdravljenju zgolj s predpisano dieto, zmanjšuje tveganje za razvoj hepatocelularnega karcinoma (HCK). Odkrili so, da je zgodnji začetek zdravljenja še bolj zmanjšal tveganje za razvoj hepatocelularnega karcinoma.

2-, 4- in 6-letna verjetnost, da se HCK med zdravljenjem z nitizinom ne bo pojavil pri bolnikih, starih 24 mesecev ali manj na začetku zdravljenja, in pri bolnikih, starih več kot 24 mesecev na začetku zdravljenja, je prikazana v naslednji preglednici:

Preglednica 4. Verjetnost, da se HCK med zdravljenjem z nitizinom ne razvije

Študija NTBC (N = 250)							
	Število bolnikov				Verjetnost za nepojav HCK (95 % interval zaupanja) po		
	na začetku	po 2 letih	po 4 letih	po 6 letih	2 letih	4 letih	6 letih
Vsi bolnikov	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Začetna starost ≤ 24 mesecev	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Začetna starost > 24 mesecev	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V mednarodni študiji pri bolnikih s HT-1 o zdravljenju zgolj s predpisano dieto so ugotovili, da je bila diagnoza HCK postavljena pri 18 % vseh bolnikov, starih 2 leti in več.

Študija za oceno PK ter učinkovitosti in varnosti enkrat dnevnega odmerjanja v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem je bila opravljena pri 19 bolnikih s HT-1. Klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih ali drugih ocenah varnosti med odmerjanjem enkrat na dan in odmerjanjem dvakrat na dan ni bilo. Ob koncu obdobja zdravljenja enkrat na dan ni imel noben bolnik merljivih ravni sukcinilacetona (SA). Študija kaže, da je enkrat dnevno jemanje varno in učinkovito pri bolnikih vseh starosti. Vendar pa so podatki pri bolnikih s telesno maso < 20 kg omejeni.

Klinična učinkovitost in varnost pri AKU

Učinkovitost in varnost nitizinona 10 mg enkrat na dan pri zdravljenju odraslih bolnikov z AKU sta bili dokazani v randomizirani 48-mesečni študiji, slepi za ocenjevalca, nenadzorovani s kontrolnim zdravljenjem, z vzporedno skupino pri 138 bolnikih (69 zdravljenih z nitizinonom). Primarni opazovani dogodek je bil vpliv na ravni HGA v urinu; po 12 mesecih zdravljenja z nitizinonom so opazili 99,7 % zmanjšanje v primerjavi z nezdravljenimi kontrolnimi bolniki. Izkazalo se je, da ima zdravljenje z nitizinonom statistično značilen pozitiven vpliv na cAKUSI, pigmentacijo oči, pigmentacijo ušes, osteopenijo kolka in število hrbteničnih regij z bolečino v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. cAKUSI je sestavljeni rezultat, ki vključuje pigmentacijo oči in ušes, ledvične kamne in kamne prostate, stenozo aorte, osteopenijo, kostne zlome, rupturo tetiv/vezi/mišice, kifozo, skoliozo, zamenjavo sklepa in druge znake AKU. Zmanjšane ravni HGA pri bolnikih, zdravljenih z nitizinonom, so tako povzročile zmanjšanje postopka okronoze in manj kliničnih znakov, kar je podprlo zmanjšano napredovanje bolezni.

O očesnih dogodkih, kot so keratopatija in bolečina v očesu, okužbah, glavobolu in zvišanju telesne mase so poročali z večjo incidenco pri bolnikih, zdravljenih z nitizinonom, kot pri tistih, ki se niso zdravili. Keratopatija je vodila do začasne ali stalne prekinitve zdravljenja pri 14 % bolnikov, zdravljenih z nitizinonom, a je bila po prenehanju uporabe nitizinona reverzibilna.

Podatki za bolnike, > 70 let, niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Formalnih študij absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja nitizinona niso izvedli. Pri 23 zdravih prostovoljcih je bil končni razpolovni čas (mediana) nitizinona v plazmi po zaužitju tablet Nityr (10 mg) 59 ur (od 41 do 74 ur).

Populacijske farmakokinetične analize so bile izvedene na skupini 207 bolnikov s HT-1. Očistek zdravila je bil 0,0956 l/kg telesne mase na dan, razpolovni čas pa 52,1 ure.

Študije *in vitro*, pri katerih so uporabili človeške mikrosome jeter in s cDNA izražene encime P450, so pokazale omejeno presnovo preko encima CYP 3A4.

Klinična študija medsebojnega delovanja z nitizinonom 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja je pokazala, da je nitizinon povzročil 2,3-kratno zvišanje AUC_{∞} substrata CYP 2C9 tolbutamida, ki kaže na zmerno zaviranje encima CYP 2C9. Nitizinon je povzročil znižanje AUC_{∞} klorzoksazona za približno 30 %, ki kaže na šibko indukcijo encima CYP 2E1. Nitizinon ne zavira encima CYP 2D6, ker dajanje nitizinona ni vplivalo na AUC_{∞} metoprolola. AUC_{∞} furosemda se je zvišala za 1,7-krat, kar kaže na šibko zaviranje OAT1/OAT3 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da nitizinon ne bi smel zavirati presnove, ki deluje preko encimov CYP 1A2, 2C19 ali 3A4, ali inducirati encimov CYP 1A2, 2B6 ali 3A4/5. Ni pričakovati, da bi nitizinon zaviral transport, ki deluje preko P-gp, BCRP ali OCT2. Ni pričakovati, da bi koncentracija nitizinona v plazmi, dosežena v kliničnem okolju, zavirala transport, ki deluje preko OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nitizinon je pri kliničnih odmerkih pokazal znake embriofetalne toksičnosti pri miših in kuncih. Pri kuncih je pri odmerkih, večjih od 2,5-kratnega največjega priporočenega odmerka za človeka (2 mg/kg/dan), povzročil od odmerka odvisno povečanje pogostosti malformacij (umbilikalne hernije in gastroskize).

Študije o pre- in postnatalnem razvoju pri miših so pokazale statistično značilno zmanjšano preživetje mladičev, izpostavljenih 125-krat večjim odmerkom, in zmanjšanje rasti mladičev po odstavitvi pri 25-krat večjih odmerkih v primerjavi z največjim priporočenim odmerkom za človeka. Trend negativnega učinka na preživetje mladičev se začne pri odmerku 5 mg/kg/dan. Pri podganah se je izpostavljenost prek mleka pokazala v zmanjšani povprečni telesni masi mladiča in lezijah roženice.

Pri študijah *in vitro* niso opazili mutagenosti, temveč le rahlo klastogeno aktivnost. *In vivo* ni bilo znakov genotoksičnosti (test mikronukleusa pri miših in test nenačrtovane sinteze DNK pri miših). V 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgenskih miših (TgrasH2) nitizinon ni pokazal kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol dibehenat
laktoza (v obliki monohidrata)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Med rokom uporabnosti lahko bolnik plastenko po prvem odprtju shranjuje dva meseca, potem pa mora zdravilo zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja. Shranjujte v originalni plastenki, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pravokotna plastenka iz HDPE velikosti 75 ml z za otroke varno zaporko s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju iz polipropilena (PP). Ena plastenka vsebuje 60 tablet. Ena kartonska škatla vsebuje 1 plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1290/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nityr 10 mg tablete
nitizinon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg nitizinona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(D) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 2 meseca
Datum odprtja:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1290/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nityr 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VSEBNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nityr 10 mg tablete
nitizinon
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 tablet

6. DRUGI PODATKI

Vsebuje laktozo.

Shranjujte v originalni plastenki, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 2 meseca.

Datum odprtja:

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

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nityr 10 mg tablete nitizinon

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nityr in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nityr
3. Kako jemati zdravilo Nityr
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nityr
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nityr in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nityr vsebuje učinkovino nitizinon.

Zdravilo Nityr se uporablja za zdravljenje:

- redke bolezni, imenovane dedna tirozinemija tipa 1 pri odraslih, mladostnikih in otrocih;
- redke bolezni, imenovane alkaptonurija (AKU) pri odraslih.

Pri teh boleznih vaše telo ni sposobno popolnoma razgraditi aminokislino tirozin (aminokislina so gradniki beljakovin) in tvori škodljive snovi. Te snovi se kopičijo v vašem telesu. Zdravilo Nityr zaustavi razgraditev tirozina in prepreči nastanek škodljivih snovi.

Za zdravljenje dedne tirozinemije tipa 1 morate upoštevati posebno dieto, ker bo tirozin ostal v vašem telesu. Ta posebna dieta temelji na nizki vsebnosti tirozina in fenilalanina (druga aminokislina).

Za zdravljenje AKU vam lahko zdravnik svetuje, da sledite posebni dieti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nityr

Ne jemljite zdravila Nityr

- če ste alergični na nitizinon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Med jemanjem tega zdravila ne dojte, glejte poglavje »Nosečnost in dojenje«.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nityr se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Oftalmolog bo vaše oči pregledal pred zdravljenjem z nitizinonom in nato v rednih intervalih. Če ste opazili, da imate rdeče oči ali katere koli druge znake učinka na oči, nemudoma obiščite zdravnika, da vam pregleda oči. Težave z očmi, glejte poglavje 4, so lahko znak neustrezne diete.

Med zdravljenjem vam bodo pregledali kri, da lahko zdravnik ugotovi, ali je zdravljenje ustrezno, in zagotovi, da ne pride do neželenih učinkov, ki bi povzročili bolezn krvi.

Ker bolezen prizadene jetra, vam bodo v intervalih opravili redne preglede jeter, če zdravilo Nityr prejimate za zdravljenje dedne tirozinemije tipa 1.

Vsakih 6 mesecev mora zdravnik opraviti kontrolni pregled. Če se pojavijo kakršni koli neželeni učinki, so priporočljivi pogostejši kontrolni pregledi.

Druga zdravila in zdravilo Nityr

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Nityr lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, kot so:

- zdravila za epilepsijo (kot je fenitoin)
- zdravila proti strjevanju krvi (kot je varfarin)

Zdravilo Nityr skupaj s hrano

Zdravilo Nityr se lahko ves čas zdravljenja jemlje s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Študije o varnosti tega zdravila pri nosečnicah in doječih materah niso bile izvedene.

Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom. Če zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojit, glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Nityr«.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če pa se pri jemanju pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na vid, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler se vaš vid ne normalizira (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

Zdravilo Nityr vsebuje laktoza

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Nityr

Pri jemanju zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za dedno tirozinemijo tipa 1 lahko zdravljenje s tem zdravilom lahko začne in nadzira le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni.

Za dedno tirozinemijo tipa 1 je priporočeni celotni dnevni odmerek 1 mg/kg telesne mase, ki se daje peroralno. Vaš zdravnik bo prilagodil odmerek vašemu stanju.

Priporočljivo je dajanje odmerka enkrat dnevno. Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Za AKU je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan.

Bolnikom, ki imajo težave s požiranjem celih tablet zdravila Nityr, se priporoča jemanje drugačnih formulacij nitizinona.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nityr, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek tega zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nityr

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nityr

Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Ne spreminjajte odmerka in ne prekinjajte zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite neželene učinke, povezane z očmi, se takoj dogovorite z zdravnikom za očesni pregled. Zdravljenje z nitizinom vodi v zvišane ravni tirozina v krvi, kar lahko povzroči simptome, povezane z očmi. Pri bolnikih z dedno tirozinemijo tipa 1 so pogosti neželeni učinki, povezani z očmi, (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov), ki jih povzročijo višje ravni tirozina, vnetje v očesu (konjunktivitis), motnjava in vnetje roženice (keratitis), občutljivost za svetlobo (fotofobija) in bolečine v očeh. Vnetje vek (blefaritis) je občasen neželen učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Pri bolnikih z AKU sta draženje očesa (keratopatija) in bolečina v očesu zelo pogosto poročana neželena učinka (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z dedno tirozinemijo tipa 1, so navedeni spodaj:

Drugi pogosti neželeni učinki

- zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija) in belih krvnih celic (levkopenija), pomanjkanje nekaterih belih krvnih celic (granulocitopenija).

Drugi občasni neželeni učinki

- povečano število belih krvnih celic (levkocitoza),
- srbečica (pruritus), vnetje kože (eksfoliativni dermatitis), izpuščaj.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z AKU, so navedeni spodaj:

Drugi pogosti neželeni učinki

- bronhitis,
- pljučnica,
- srbenje (pruritus), izpuščaj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nityr

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki škatle in plastenke po škatli in škatli za oznako »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja.
Shranjujte v originalni plastenki, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.o.
Po prvem odprtju plastenke se lahko zdravilo shranjuje dva meseca, potem pa ga je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali md gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nityr

- Učinkovina je nitizinon.
- Ena tableta vsebuje 10 mg nitizinona.
- Drugi sestavini zdravila sta glicerol dibehenat in laktoza (v obliki monohidrata) (glejte poglavje 2 „Zdravilo Nityr vsebuje laktozo“)

Izgled zdravila Nityr in vsebina pakiranja

Tablete so bele do bež barve, okrogle, ploščate, posejane s svetlorumenimi do rjavimi pikami, z oznako „L“ na eni strani in oznako „10“ na drugi.
Zdravilo Nityr je na voljo v steklenici s 60 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.