

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нитизинон

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Нитизинон**Международное непатентованное или группировочное наименование:** нитизинон**Лекарственная форма:** капсулы**Состав на 1 капсулу:***Действующее вещество:* нитизинон – 2,0 мг, 5,0 мг, 10,0 мг*Вспомогательные вещества:*

крахмал прежелатинизированный – 183,0 мг/180,0 мг/175,0 мг

Состав готовой желатиновой капсулы: (вода очищенная – 14-15/14-15/14-15 %; метилпарабен – 0/0,80/0,80 %; повидон К-30 – 0/0,40/0,40 %; пропилпарабен – 0/0,20/0,20 %; натрия лаурилсульфат – 0/0,12/0,12%, желатин – до 100/до 100/до 100 %.*Красители (крышечка капсулы):* бриллиантовый голубой – 0/0,08/0,08%; титана диоксид – 2,0/1,3333/1,3333%.*Красители (корпус капсулы):* бриллиантовый голубой – 0/0,08/0%, титана диоксид – 2,0/1,3333/2,05%.**Описание:***Дозировка 2 мг:* твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка и корпус - белого цвета.*Дозировка 5 мг:* твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка и корпус - голубого цвета.*Дозировка 10 мг:* твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка – голубого цвета, корпус – белого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета, с вкраплениями светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ.**Код АТХ:** A16AX04**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Нарушение обмена веществ при наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) проявляется в недостаточности фумарилацетоацетат-гидролазы, которая является заключительным ферментом метаболизма тирозина. Нитизинон является конкурентным

ингибитором 4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы, фермента, который предшествует фумарилацетоацетат-гидролазе в метаболизме тирозина. Ингибируя нормальный метаболизм тирозина у пациентов с НТ-1, нитизинон предотвращает накопление токсических метаболитов – малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата. У пациентов с НТ-1 эти метаболиты превращаются в токсические производные – сукцинилацетон и сукцинилацетоацетат. Сукцинилацетон подавляет процесс синтеза порфирина, приводящий к накоплению 5-аминолевулината.

Терапия нитизинонем ведет к нормализации метаболизма порфирина и активности порфобилиноген-синтазы эритроцитов с нормальным содержанием 5-аминолевулината, а также к уменьшению выделения сукцинилацетона с мочой, увеличению концентрации тирозина в плазме и увеличению выведения фенольных кислот с мочой. Данные клинического исследования демонстрируют, что более чем у 90% пациентов содержание сукцинилацетона в моче нормализуется в течение первой недели лечения. Если доза нитизинона подобрана правильно, то сукцинилацетон в моче или плазме крови не обнаруживается.

Было отмечено, что терапия нитизинонем снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с накопленными статистическими данными по лечению только при помощи специальной диеты. Кроме того, было обнаружено, что раннее начало терапии в дальнейшем приводило к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

При проведении исследования для оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности однократного применения суточной дозы нитизинона в сравнении с двухкратным приемом суточной дозы у 19 пациентов НТ-1 клинически важных различий в нежелательных реакциях и в других критериях оценки безопасности терапии не было выявлено. Ни у одного пациента, получающего терапию с однократным приемом суточной дозы нитизинона, не был обнаружен сукцинилацетон по окончании периода лечения. Исследование показывает, что прием препарата один раз в день является безопасным и эффективным для пациентов всех возрастов. Тем не менее, данные ограничены для пациентов с весом тела меньше 20 кг.

Фармакокинетика

Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения для нитизинона не проводились. У десяти здоровых добровольцев мужского пола после приема однократной дозы нитизинона в виде капсул (1 мг/кг массы тела) период полувыведения ($T_{1/2}$) нитизинона в плазме составил 54 ч (в пределах от 39 до 86 ч). Популяционный фармакокинетический анализ проводился в группе из 207 пациентов с НТ-1.

Были измерены клиренс и $T_{1/2}$, которые составили 0,0956 л/кг/массы тела в сутки и 52,1 ч соответственно.

Показания к применению

Терапия пациентов с подтвержденным диагнозом наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) в сочетании с ограничением поступления тирозина и фенилаланина с пищей.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследование применения нитизинона у беременных женщин не проводилось. Исследование у животных выявили репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для людей не известен. Нитизинон нельзя применять во время беременности, за исключением случаев, когда терапевтический эффект для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли нитизинон в грудное молоко человека. Исследование у животных показали неблагоприятные постнатальные эффекты при проникновении нитизинона в грудное молоко. Поэтому, матери, принимающие нитизинон, должны воздержаться от кормления грудью, так как потенциальный риск для ребенка нельзя исключить.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов детского и взрослого возраста составляет 1 мг/кг массы тела в сутки при приеме внутрь. Доза должна быть скорректирована индивидуально. Рекомендуется принимать дозу один раз в день.

Тем не менее ввиду ограниченных данных по пациентам с весом тела меньше 20 кг, в данной популяции пациентов рекомендуется делить полную ежедневную дозу на два приема.

Подбор дозы лечения

В течение всего курса лечения необходимо следить за содержанием сукцинилацетона в моче, состоянием функции печени и концентраций альфа-фетопротеина. Если спустя 1 месяц после начала приема нитизинона в моче все же обнаруживается сукцинилацетон, дозу нитизинона следует увеличить до 1,5 мг/кг массы тела в сутки. Доза 2 мг/кг массы тела в сутки может быть назначена после исследования всех биохимических показателей. Эту дозу следует рассматривать как максимальную для всех пациентов.

Если результаты биохимического анализа удовлетворительны, дозу следует откорректировать в соответствии с массой тела.

В дополнении к вышеуказанному, в начале терапии, при переходе приема суточной дозы нитизинона 2 раза в сутки на прием суточной дозы один раз в сутки или ухудшении состояния необходимо более тщательно контролировать все возможные биохимические показатели (концентрацию сукцинилацетона в плазме крови, содержание 5-аминолевулината в моче и активность порфобилиноген-синтазы эритроцитов).

Дополнительно к лечению нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина с пищей, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови. Рекомендуется сочетать прием препарата с приемом пищи. Капсулу можно открывать и содержимое капсулы растворить в небольшом количестве воды или другом продукте, соответствующем специальной диете, непосредственно перед приемом.

Побочное действие

Ниже перечислены неблагоприятные реакции, распределенные по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: «часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) или «нечасто» (от $\leq 1/1000$ до $< 1/100$).

Со стороны системы крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения.

Нечасто: лейкоцитоз.

Со стороны органа зрения

Часто: конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь, боль в глазах.

Нечасто: блефарит.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь, зуд.

Описание отдельных побочных реакций

Терапия нитизиноном сопровождается повышением концентрации тирозина, что может быть ассоциировано помутнением роговицы и повышением гиперкератоза.

Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно ограничить токсичность, связанную с данным типом тирозинемии.

В клинических исследованиях агранулоцитоз встречался нечасто ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и не был связан с инфекциями. Нежелательные реакции со стороны крови и лимфатической системы уменьшаются во время дальнейшего лечения нитизиноном.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Случайный прием нитизинона пациентами, не соблюдающим специальную диету с ограничением потребления тирозина и

фенилаланина, приводит к повышению концентрации тирозина в организме, что сопровождается токсическим действием на глаза, кожу и нервную систему. Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно уменьшить токсический эффект, связанный с данным типом тирозинемии. Информация о специфическом лечении передозировки отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействия нитизинона с другими лекарственными средствами не проводилось.

Нитизинон метаболизируется *in vitro* с участием изофермента CYP 3A4, и поэтому при совместном применении нитизинона с ингибиторами или индукторами этого изофермента может потребоваться коррекция дозы.

На основании данных исследований *in vitro*, предполагается, что нитизинон не ингибирует изоферменты CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4-опосредованный метаболизм.

Исследований взаимодействия нитизинона с продуктами питания не проводилось.

Однако, в процессе исследования эффективности и безопасности препарата нитизинон принимали вместе с продуктами питания. Поэтому, если лечение нитизиноном было начато вместе с приемом пищи, рекомендуется придерживаться этого на протяжении всего курса лечения.

Особые указания

Лечение нитизиноном должен проводить врач, имеющий опыт лечения НТ-1 пациентов.

Лечение тирозинемии любого типа следует начать как можно раньше, чтобы повысить общую выживаемость и избежать таких осложнений как печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома и поражение почек. Для повышения эффективности лечения нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови, таких как тирозин и сукцинилацетон.

Контроль концентрации тирозина в плазме крови

Рекомендуется провести офтальмологическое исследование перед началом лечения нитизиноном. Пациенты, у которых появились расстройства зрения в процессе лечения нитизиноном, должны быть немедленно обследованы офтальмологом. Следует установить, придерживается ли пациент специальной диеты и измерить концентрацию тирозина в плазме. Если концентрация тирозина в плазме составляет более чем 500 мкмоль/л, то необходимо более строго ограничить потребление тирозина и фенилаланина с пищей. Не рекомендуется снижать концентрацию тирозина в плазме за счет снижения

дозы или прекращения применения нитизинона, так как нарушение метаболизма может привести к ухудшению клинического состояния пациента.

Контроль состояния печени

Следует регулярно исследовать функцию печени. Также рекомендуется контролировать концентрацию альфа-фетопротеина в плазме крови. Повышение концентрации альфа-фетопротеина в плазме крови может быть признаком нескорректированного лечения. При повышении концентрации альфа-фетопротеина или появлении узловатых изменений в печени их следует проверить на наличие злокачественных новообразований в печени.

Контроль тромбоцитов и лейкоцитов

Рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и лейкоцитов, так как в ходе клинического исследования было зафиксировано несколько случаев обратимой тромбоцитопении и лейкопении.

Пациент должен посещать врача каждые 6 месяцев; более короткие интервалы между посещениями рекомендуются в случае развития нежелательных явлений.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нитизинон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и использование механизмов. Нежелательные реакции со стороны органов зрения могут повлиять на зрение. Если развиваются нежелательные реакции со стороны органов зрения, следует воздержаться от управления транспортным средством во время ухудшения состояния.

Форма выпуска

Капсулы 2 мг, 5 мг, 10 мг.

По 30 или 60 капсул в банку полимерную из полипропилена с крышкой полимерной из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия со вставкой с силикагелем и картонным вкладышем.

На банку наклеивают этикетку из самоклеящегося материала. Банку полимерную вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. Пачки картонные помещают в ящик из картона гофрированного. На ящик наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Условия хранения

При температуре 2-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 16

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 16, стр. 3/4

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

Представитель ООО «ФармКонцепт»



Д.И. Рунин