

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нитизинон, 2 мг, капсулы

Нитизинон, 5 мг, капсулы

Нитизинон, 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нитизинон

Нитизинон, 2 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2 мг нитизинона

Нитизинон, 5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг нитизинона

Нитизинон, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг нитизинона

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышечкой белого цвета.

Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Нитизинон показан для лечения взрослых и детей (в любом возрасте) с подтвержденным диагнозом наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) в сочетании с ограничением поступления тирозина и фенилаланина с пищей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Терапия нитизиноном должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с НТ-1.

Терапия всех генотипов заболевания должна начинаться как можно раньше для повышения общей выживаемости и во избежание осложнений таких, как печеночная недостаточность, рак печени и заболевания почек. Дополнительно к

терапии нитизиномом следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина с пищей, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови (см. разделы 4.4 и 4.8).

Начальная доза НТ-1

Рекомендуемая начальная доза для детей, подростков и взрослых пациентов составляет 1 мг/кг массы тела в сутки при приеме внутрь. Доза должна быть скорректирована индивидуально. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать 1 раз в сутки. Тем не менее, ввиду ограниченных данных по пациентам с массой тела меньше 20 кг, в данной популяции пациентов рекомендуется делить суточную дозу препарата на 2 приема.

Коррекция дозы НТ-1

В течение всего курса лечения необходимо следить за содержанием сукцинилацетона в моче, состоянием функции печени и концентрацией альфа-фетопротеина (см. раздел 4.4). Если спустя 1 месяц после начала приема нитизина в моче все же обнаруживается сукцинилацетон, дозу нитизина 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 дополнение к вышеуказанному, в начале терапии, при переходе с приема суточной дозы нитизина 2 раза в сутки на прием суточной дозы 1 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).

Особые категории пациентов

Нет конкретных рекомендаций по дозировке для пациентов пожилого возраста или для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Дети

Режим дозирования у детей аналогичен таковому у взрослых. Однако, ввиду ограниченных данных по пациентам с массой тела меньше 20 кг, в данной популяции пациентов рекомендуется делить суточную дозу препарата на два приема.

Способ применения

Внутрь. Капсулу можно открыть и содержимое капсулы растворить в небольшом количестве воды или другом продукте, соответствующем специальной диете, непосредственно перед приемом.

Если лечение нитизиноном было начато вместе с приемом пищи, рекомендуется придерживаться этого на протяжении всего курса лечения (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания для женщин, получающих терапию нитизиноном.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Контроль концентрации тирозина в плазме

Рекомендуется провести офтальмологическое обследование перед началом лечения нитизиноном. Офтальмологическое обследование пациентов на фоне терапии нитизиноном должно проводиться регулярно – не реже 1 раза в год. 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-фетопroteина в плазме крови. Повышение концентрации альфафетопroteина в плазме крови может быть признаком неадекватной терапии. При повышении концентрации альфа-фетопroteина или появлении узловатых изменений в печени необходимо исключить злокачественные новообразования печени. Контроль функции печени проводится путем определения активности «печеночных» проб и обследования печени (УЗИ, МРТ).

Контроль тромбоцитов и лейкоцитов

Рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и лейкоцитов, так как в ходе клинического исследования НТ-1 было зафиксировано несколько случаев обратимой тромбоцитопении и лейкопении.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Нитизинон является умеренным ингибитором CYP2C9. Таким образом, лечение нитизиноном может привести к повышению концентрации в плазме одновременно вводимых лекарственных препаратов, метаболизирующихся главным образом через CYP2C9. Следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими нитизинон и одновременно принимающими лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, метаболизирующиеся посредством CYP2C9, такие как варфарин и фенитоин. Может потребоваться коррекция дозы этих совместно применяемых лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нитизинон метаболизируется *in vitro* с участием изофермента CYP3A4 и поэтому при совместном применении нитизинона с ингибиторами или индукторами этого изофермента может потребоваться коррекция дозы нитизинона.

Основываясь на данных клинического исследования взаимодействия с 80 мг нитизинона в равновесном состоянии, нитизинон является умеренным ингибитором CYP2C9 (2,3-кратное увеличение AUC толбутамида), поэтому лечение нитизиноном может привести к увеличению концентрации в плазме одновременно вводимых лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно с участием CYP2C9 (см. раздел 4.4).

Нитизинон является слабым индуктором CYP2E1 (снижение AUC хлорзоксазона на 30 %) и слабым ингибитором OAT1 и OAT3 (увеличение AUC фуросемида в 1,7 раза), тогда как нитизинон не ингибирует CYP2D6.

Официальных исследований взаимодействия нитизинона с продуктами питания не проводилось. Однако, в процессе исследования эффективности и безопасности, нитизинон принимали вместе с продуктами питания. Поэтому, если лечение нитизиноном было начато вместе с приемом пищи, рекомендуется придерживаться этого на протяжении всего курса лечения (см. раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований эффективности и безопасности применения

нитизинона у беременных не проводилось. Исследования у животных выявили репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для людей неизвестен. Нитизинон нельзя применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует терапии нитизиноном.

Лактация

Неизвестно, проникает ли нитизинон в грудное молоко человека. Исследования у животных показали неблагоприятные постнатальные эффекты при проникновении нитизинона в молоко лактирующих животных. Поэтому, матери, принимающие нитизинон, должны прекратить грудное вскармливание, так как потенциальный риск для ребенка нельзя исключить (см. раздел 4.3).

Фертильность

Нет данных о влиянии нитизинона на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Применение препарата Нитизинона оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. При появлении нарушений зрения пациент должен воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до исчезновения таких нарушений.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Исходя из механизма действия, нитизинон повышает уровень тирозина у всех пациентов, получавших нитизинон. Часто встречаются нежелательные реакции со стороны глаз, связанные с повышенным уровнем тирозина, такие как конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь и боль в глазах. Другие распространенные нежелательные реакции включают тромбоцитопению, лейкопению и гранулоцитопению. Редко может возникать эксфолиативный дерматит.

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

Ниже перечислены нежелательные реакции, распределенные по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA.

Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$

до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и неизвестно (не может быть установлена на основании имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1.

Системно-органный класс по MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	часто	тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения
	нечасто	лейкоцитоз
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	часто	конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь, боль в глазах
	нечасто	блефарит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	нечасто	эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь, зуд, сыпь
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	очень часто	повышенный уровень тирозина

Описание отдельных нежелательных реакций

Терапия нитизином сопровождается повышением концентрации тирозина, что может быть ассоциировано с такими нежелательными реакциями со стороны органа зрения, как, например, помутнение роговицы и гиперкератотические поражения у пациентов. Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно ограничить токсичность, связанную с данным типом тирозинемии за счет снижения уровня тирозина (см. раздел 4.4).

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 нитизиномом.

Пациенты детского возраста

Профиль безопасности при НТ-1 в основном основан на педиатрической популяции, поскольку лечение нитизиномом следует начинать, как только установлен диагноз НТ-1. Из клинических исследований и постмаркетинговых данных не получено указаний на то, что профиль безопасности нитизина отличается у разных подгрупп детей или отличается от профиля безопасности у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата Нитизин с целью обеспечения непрерывного

мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы

Случайный прием нитизинона пациентами, не соблюдающими 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.

Лечение

Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно уменьшить токсический эффект, связанный с данным типом тирозинемии. Данных о специфическом антидоте нитизинона нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: тирозинемии наследственной средство лечения

Код АТХ: A16AX04

Механизм действия

Нарушение обмена веществ при 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.

Фармакодинамические эффекты

Терапия нитизиноном 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 нитизиноном 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 двукратным приемом суточной дозы у 19 пациентов с НТ-1 клинически важных различий в нежелательных реакциях и в других критериях оценки безопасности терапии не было выявлено. Ни у одного пациента, получавшего терапию с однократным приемом суточной дозы нитизинона, не был обнаружен сукцинилацетон по окончании периода лечения. Исследование показывает, что прием препарата 1 раз в сутки является безопасным и эффективным для пациентов всех возрастов. Тем не менее, данные ограничены для пациентов с массой тела меньше 20 кг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения нитизинона не проводились. У 10 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 на 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нитизинон, 2 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный;

Капсула твердая желатиновая:

титана диоксид [E171];

желатин.

Нитизинон, 5 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный;

Капсула твердая желатиновая:

титана диоксид [E171];

желатин.

Нитизинон, 10 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный;

Капсула твердая желатиновая:

титана диоксид [E171];

желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и перевозить в холодильнике (2-8 °C).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 или 60 капсул в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой полимерной из полиэтилена низкого давления или из смеси полиэтилена низкого давления и высокого давления или в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена низкого давления и крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления или низкого давления или из смеси полиэтилена низкого давления и высокого давления.

На банки наклеивают этикетки самоклеящиеся.

Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары марки хромовый или хром-эрзац или картона хром-эрзац макулатурного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармацевтические технологии»

Юридический адрес: 123458, г. Москва, ул. Таллинская, д. 26, кв. 57

Телефон: +7 499 504-04-16

Адрес электронной почты: pharmatechnologies2013@gmail.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармацевтические технологии»

Адрес: г. Санкт-Петербург, Новоизмайловский проспект, д. 39, кв. 47

Телефон: +7 903 095 41 64

Адрес электронной почты: safety.pharmtech@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нитизинон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7643
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eacunion.org/>.