

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.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: азорубин (E122), бриллиантовый черный PN (E151) (см. раздел 4.4).

Нитизинон, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг нитизинона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Нитизинон, 2 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус оранжевого цвета, крышечка оранжевого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Нитизинон, 5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус темно-зеленого цвета, крышечка темно-зеленого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Нитизинон, 10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нитизинон показан к применению у взрослых и детей 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

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.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза для пациентов детского и взрослого возраста составляет 1 мг/кг массы тела в сутки. Доза должна быть скорректирована индивидуально.

Рекомендуется прием суточной дозы препарата 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.

Подбор дозы

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 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 скорректировать в соответствии с массой тела.

В дополнение к вышеуказанному, в начале терапии, при переходе с приема суточной дозы нитизинона 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, концентрацию 5-аминолевулината в моче и активность порфибилиноген-синтазы эритроцитов).

Дополнительно к терапии нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина с пищей, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови.

Особые группы пациентов

Нет никаких конкретных рекомендаций по коррекции дозы нитизинона для пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Дети

Рекомендуемая доза нитизинона в мг/кг массы тела одинакова для детей и взрослых. Однако из-за ограниченных данных у пациентов с массой тела <20 кг рекомендуется разделить общую суточную дозу на 2 приема.

Способ применения

Внутрь.

Рекомендуется сочетать прием препарата с приемом пищи.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нитизинону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания для женщин, получающих терапию нитизиноном (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Контроль концентрации тирозина в плазме крови

Рекомендуется провести офтальмологическое обследование пациентов перед началом лечения нитизиноном. Данное обследование 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 определить концентрацию тирозина в плазме крови. Если концентрация тирозина в плазме крови составляет более чем 500 мкмоль/л, то необходимо более строго ограничить потребление тирозина и фенилаланина с пищей. Не рекомендуется снижать концентрацию тирозина в плазме крови 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 альфа-фетопroteина в плазме крови может быть признаком неадекватной терапии. Контроль функции печени проводится путем определения активности «печеночных» проб и визуализации печени. При повышении концентрации альфа-фетопroteина или появлении узловатых изменений в печени необходимо исключить злокачественные новообразования печени.

Контроль количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови

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

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Нитизинон в дозировке 5 мг содержит азокрасители – азорубин (E122) и бриллиантовый черный PN (E151), которые могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия нитизинона с другими лекарственными препаратами 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 нитизинона.

На основе 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 клинических исследованиях эффективности и безопасности нитизинон принимали вместе с пищей. Поэтому, если терапия нитизиноном была начата 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 женщин не проводилось. Исследования на 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 грудное молоко лактирующих животных. Поэтому, женщины, принимающие нитизинон, должны прекратить грудное вскармливание, так как потенциальный риск для ребенка нельзя исключить (см. раздел 4.3).

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

Применение препарата Нитизинон 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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным), и перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Часто
	Лейкопения	Часто
	Гранулоцитопения	Часто
	Лейкоцитоз	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит	Часто
	Помутнение роговицы	Часто
	Кератит	Часто
	Фотофобия (светобоязнь)	Часто
	Боль в глазах	Часто
	Блефарит	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эксфолиативный дерматит	Нечасто
	Эритематозная сыпь	Нечасто
	Зуд	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации тирозина в плазме крови	Очень часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Терапия нитизиноном сопровождается повышением концентрации тирозина, что может быть ассоциировано с помутнением роговицы и повышением гиперкератоза. Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно ограничить токсичность, связанную с данным типом тирозинемии (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях нитизинона агранулоцитоз тяжелой степени тяжести ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) встречался нечасто и не был связан с инфекцией. Нежелательные реакции со стороны крови и лимфатической системы уменьшаются во время дальнейшей терапии

нитизиноном.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата 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: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru/](mailto: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 лицами, 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. Информация о специфическом лечении передозировки отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ.

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 крови и увеличению выведения фенольных кислот с мочой.

Клиническая эффективность и безопасность

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 лечение нитизиноном снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с накопленными статистическими данными по лечению только при помощи специальной диеты. Кроме того, было обнаружено, что ранее 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, получающего терапию с однократным приемом суточной дозы нитизинона, не был обнаружен сукцинилацетон по окончании периода лечения. Исследование показывает, что прием препарата один 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 масса тела) период полувыведения ($T_{1/2}$) нитизинона в плазме крови 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/сутки и 52,1 ч соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нитизинон, 2 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Крышечка капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Нитизинон, 5 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель голубой патентованный V (E131)

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Краситель бриллиантовый черный PN (E151)

Краситель азорубин (E122)

Крышечка капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель голубой патентованный V (E131)

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Краситель бриллиантовый черный PN (E151)

Краситель азорубин (E122)

Нитизинон, 10 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

Крышечка капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30, 60 капсул в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования к утилизации отсутствуют.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский пр-кт, д.42, к. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: +7 (499) 233-01-38

е-mail: info@oncotarget.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский пр-кт, д.42, к. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: +7 (499) 233-01-38

е-mail: info@oncotarget.pro

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