

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НИДОРФАН, 2 мг, капсулы

НИДОРФАН, 5 мг, капсулы

НИДОРФАН, 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нитизинон.

НИДОРФАН, 2 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2 мг нитизинона.

НИДОРФАН, 5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг нитизинона.

НИДОРФАН, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг нитизинона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

НИДОРФАН, 2 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы № 3 с зелёным непрозрачным корпусом и зелёной непрозрачной крышечкой. Содержимое капсул — порошок почти белого или белого с жёлтым оттенком цвета.

НИДОРФАН, 5 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы № 3 с белым непрозрачным корпусом и ярко-жёлтой непрозрачной крышечкой. Содержимое капсул — порошок почти белого или белого с жёлтым оттенком цвета.

НИДОРФАН, 10 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы № 3 с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышечкой. Содержимое капсул — порошок почти белого или белого с жёлтым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат НИДОРФАН показан к применению у взрослых и детей с момента рождения с подтверждённым диагнозом наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) в сочетании с ограничением поступления с пищей тирозина и фенилаланина.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата НИДОРФАН для детей и взрослых составляет 1 мг/кг массы тела в сутки. Доза должна быть скорректирована индивидуально. Рекомендуется приём суточной дозы препарата 1 раз в день.

Пациентам с массой тела <20 кг рекомендуется делить полную ежедневную дозу на 2 приёма (ввиду ограниченности данных по режиму дозирования).

Подбор дозы

В течение всего курса лечения необходимо следить за содержанием сукцинилацетона в моче, состоянием функции печени и концентрацией α -фетопротеина. Если спустя 1 месяц после начала приёма нитизинона в моче все же обнаруживается сукцинилацетон, дозу препарата следует увеличить до 1,5 мг/кг/сутки. Доза 2 мг/кг/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 начале терапии при переходе с приёма суточной дозы нитизинона 2 раза в сутки на её приём 1 раз в сутки или ухудшении состояния необходимо более тщательно контролировать все возможные биохимические показатели (концентрацию сукцинилацетона в плазме крови, 5-аминолевулината в моче и активность порфибилиноген-синтазы эритроцитов).

Во время лечения нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови.

Дети

Режим дозирования у детей аналогичен таковому у взрослых. Рекомендуемая доза нитизинона на кг массы тела для детей и взрослых одинакова. Однако из-за ограниченных данных у пациентов с массой тела <20 кг рекомендуется делить общую суточную дозу на 2 приёма.

Способ применения

Внутри, предпочтительно во время приёма пищи.

Непосредственно перед приёмом капсулу (в случае невозможности ее принять) можно открыть и её содержимое растворить в небольшом количестве воды или другом продукте, соответствующем специальной диете.

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

Терапия нитизиноном должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с НТ-1. Для повышения общей выживаемости и во избежание осложнений (таких как печёночная недостаточность, рак печени и заболевания почек) лечение всех генотипов заболевания должна начинаться как можно раньше.

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

Для повышения эффективности лечения нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина, а также проводить контроль концентрации тирозина и сукцинилацетона в плазме крови.

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 нарушения 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 ограничивать потребление тирозина и фенилаланина с пищей. Не рекомендуется снижать концентрацию тирозина в плазме за счёт 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 α -фетопротеина в плазме крови. Повышение концентрации α -фетопротеина в плазме крови может быть признаком неадекватной терапии. Контроль функции печени проводится путем определения активности «печёночных» проб и визуализации печени. При повышении концентрации α -фетопротеина или появлении узловатых изменений в печени необходимо исключить злокачественные новообразования печени.

Контроль тромбоцитов и лейкоцитов

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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. В клинических исследованиях эффективности и безопасности нитизинон принимали вместе с пищей. Поэтому, если лечение нитизиноном было начато вместе с приёмом пищи, рекомендуется придерживаться этого на протяжении всего курса лечения.

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 не известен. Нитизинон проникает через

плацентарный барьер. 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. Поэтому женщины, принимающие НИДОРФАН, должны прекратить грудное вскармливание, так как риск для ребёнка не может быть исключён.

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

Нитизинон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При появлении нарушений зрения пациент должен воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до восстановления зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам в соответствии со словарём для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ 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	Нежелательные реакции	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	Экссфолиативный 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 тяжёлой 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 нити-
зиномом.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки не сообщалось. Случайный приём нити-
зинона 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 обусловлено дефицитом фумарилацетоацетат-гидролазы — фермента, участвующего в заключительном этапе метаболизма тирозина. Нити-
зинон является конкурентным ингибитором 4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы — фермента, который предшествует фумарилацетоацетат-гидролазе в метаболизме тирозина. Ингибируя нормальный метаболизм тирозина у пациентов с НТ-1, нити-
зинон 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

Нитизинон, нормализуя метаболизм порфирина и активность порфобилиноген-синтазы эритроцитов, уменьшает выведение сукцинилацетона с мочой, увеличивает концентрации тирозина в плазме и выведение 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.

По сравнению с лечением только специальной диетой добавление нитизинона снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Назначение нитизинона на ранних стадиях болезни приводит в дальнейшем к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

При проведении исследования для оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности применения однократного приёма суточной дозы нитизинона в сравнении с 2-кратным приёмом 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 лечение с однократным приёмом суточной дозы нитизинона, не был обнаружен сукцинилацетон по окончании периода лечения. Исследование показывает, что приём препарата 1 раз в день является безопасным и эффективным для пациентов всех возрастов (данные для пациентов с весом тела <20 кг ограничены).

5.2. Фармакокинетические свойства

Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения для нитизинона не проводились. У 10 здоровых добровольцев мужского пола после приёма 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: клиренс и $T_{1/2}$ составили 95,6 мл/кг веса тела в день и 52,1 ч, соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

НИДОРФАН, 2 мг, капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Синий патентованный V (E131)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин

НИДОРФАН, 5 мг, капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

НИДОРФАН, 10 мг, капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 60 капсул в банку полимерную из полипропилена для лекарственных средств с контролем первого вскрытия, укупоренную крышкой с силикагелем. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся.

1 банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»).

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40,

Факс: +7 (495) 984-28-41.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»).

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40, +7 (495) 984-28-47.

Факс: +7 (495) 984-28-41,

Адрес электронной почты: info@mirpharm.ru, pv@mirpharm.ru.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.02.2026 № 3156
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Общая характеристика лекарственного препарата НИДОРФАН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).