

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

Нитизинон, 2 мг, капсулы

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

Нитизинон, 5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка и корпус голубого цвета.

Нитизинон, 10 мг, капсулы

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

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета с вкраплениями светло-желтого 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 нитизиноном 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-фетопroteина (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 откорректировать 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, содержание 5-аминолевулината в моче и активность порфибилиноген-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 альфа-фетопroteина 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 формы 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 толбурамида), 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 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

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.

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 нитизином 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 нитизина 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 нитизином.

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.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы

Случайный прием нитизина 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 СВОЙСВА

5.1. Фармакологические свойства

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

Код АТХ: A16AX04.

Механизм действия

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.

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 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

- Крахмал прежелатинизированный.

Капсулы твердые желатиновые:

Для дозировки 2 мг:

- Желатин;
- Вода очищенная;
- Титана диоксид (E171).

Для дозировки 5 мг:

- Желатин;
- Вода очищенная;
- Титана диоксид (E171);
- Метилпарабен;
- Повидон К-30;
- Пропилпарабен;
- Натрия лаурилсульфат;
- Краситель бриллиантовый голубой (E133);
- Титана диоксид (E171).

Для дозировки 10 мг:

- Желатин;
- Вода очищенная;
- Титана диоксид (E171);
- Метилпарабен;
- Повидон К-30;
- Пропилпарабен;
- Натрия лаурилсульфат;
- Краситель бриллиантовый голубой (E133);
- Титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре 2-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Характер и содержание упаковки

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.

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 «ФармКонцепт»

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

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

электронная почта: redkino@pharmconcept.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФармКонцепт»

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

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

электронная почта: redkino@pharmconcept.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Нитизинон 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.