

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нитизинон

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007873-080222
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

Торговое наименование: Нитизинон

Международное непатентованное наименование: нитизинон

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

| | 2 мг | 5 мг | 10 мг |
|--|----------|----------|----------|
| <i>Действующее вещество:</i> | | | |
| Нитизинон | 2,0 мг | 5,0 мг | 10,0 мг |
| <i>Вспомогательное вещество:</i> | | | |
| Крахмал прежелатинизированный | 214,0 мг | 211,0 мг | 206,0 мг |
| <i>Капсула желатиновая:</i> | | | |
| <i>Корпус капсулы:</i> | | | |
| Желатин | до 100 % | до 100 % | до 100 % |
| Титана диоксид (E171) | 1,3333 % | 1,3333 % | 2,0000 % |
| Краситель железа оксид желтый (E172) | 0,7000 % | — | — |
| Краситель железа оксид красный (E172) | 0,0900 % | — | — |
| Краситель голубой патентованный V (E131) | — | 0,1642 % | — |
| Краситель хинолиновый желтый (E104) | — | 1,1496 % | — |
| Краситель бриллиантовый черный PN (E151) | — | 0,0958 % | — |
| Краситель азорубин (E122) | — | 0,0016 % | — |
| <i>Крышечка капсулы:</i> | | | |
| Желатин | до 100 % | до 100 % | до 100 % |
| Титана диоксид (E171) | 1,3333 % | 1,3333 % | 2,0000 % |
| Краситель железа оксид желтый (E172) | 0,7000 % | — | — |
| Краситель железа оксид красный (E172) | 0,0900 % | — | — |
| Краситель голубой патентованный V (E131) | — | 0,1642 % | — |
| Краситель хинолиновый желтый (E104) | — | 1,1496 % | — |
| Краситель бриллиантовый черный PN (E151) | — | 0,0958 % | — |
| Краситель азорубин (E122) | — | 0,0016 % | — |

Описание

Дозировка 2 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус оранжевого цвета, крышечка оранжевого цвета.

Дозировка 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус темно-зеленого цвета, крышечка темно-зеленого цвета.

Дозировка 10 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Тирозинемии наследственной средство лечения

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 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 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 двухкратным 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.

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 составил 54 ч (в диапазоне от 39 до 86 часов). 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 веса тела/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

- Гиперчувствительность к нитизинону и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Период грудного вскармливания для женщин, получающих терапию нитизиноном.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

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

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.

Способ применения и дозы

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.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов детского и взрослого возраста составляет 1 мг/кг массы тела/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. 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/сутки. Доза 2 мг/кг массы тела/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, содержание 5-аминолевулината в моче и активность порфобилиноген-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. 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.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Нет никаких конкретных рекомендаций по коррекции дозы нитизинона для пожилых пациентов или пациентов с почечной/ или печеночной недостаточностью.

У детей и подростков до 18 лет

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

Для приема внутрь.

Капсулу можно открыть и суспендировать содержимое в небольшом количестве воды или диетической смеси непосредственно перед приемом внутрь.

Побочное действие

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии нитизиноном, распределены 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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения.

Нечасто: лейкоцитоз.

Нарушения со стороны органа зрения

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

Нечасто: блефарит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь, зуд.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: повышение концентрации тирозина в плазме крови.

Описание отдельных нежелательных 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 нитизинона агранулоцитоз тяжелой степени ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)

встречался нечасто и не был связан с инфекцией. Нежелательные реакции со стороны крови и лимфатической системы уменьшаются во время дальнейшей терапии нитизиноном.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Случайный прием нитизинона людьми, 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. 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 препаратами

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 нитизинона принимали вместе с пищей. Поэтому, если терапия нитизиноном была начата вместе с приемом пищи, рекомендуется придерживаться этого на протяжении всего курса лечения.

Особые указания

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. 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. 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, 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 реакций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Капсулы, 2 мг, 5 мг, 10 мг

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

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

1,5 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «БИСЕРНО», Россия

143404, Россия, Московская область,

г. Красногорск, ул. Дачная, д. 11А, пом. 11

Производитель

ООО «ОнкоТаргет», Россия

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ОнкоТаргет», Россия

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, ком. 21.2

Тел.: (495) 233-01-38

E-mail: info@oncotarget.pro

www.oncotarget.pro

О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:

Тел.: 8 800 333 0435

Факс: +7 (499) 638 23 00

e-mail: pv@pharmrussia.com

Генеральный директор
ООО «БИСЕРНО», Россия



М. Ю. Тихонов