

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİSİNON 5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nitisinon 5 mg

Yardımcı maddeler:

Sunset sarısı..... 0.015 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak mor gövde / opak mor kapak No:3 sert jelatin kapsüller içinde beyaz tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tirozin ve fenilalanin kısıtlaması olan diyet ile birlikte, Tip 1 herediter tirozinemi (HT-1) tanısı doğrulanmış hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nitisinon tedavisi, HT-1 hastalarının tedavisinde uzman bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. Hastalığın tüm genotiplerinin tedavisine, genel sağkalımı artırmak ve karaciğer yetmezliği, karaciğer kanseri ve böbrek hastalığı gibi komplikasyonları önlemek için mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Nitisinon tedavisine ek olarak, fenilalanin ve tirozinince kısıtlı diyet gerekmektedir ve plazma amino asit değerleri izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Nitisinon dozunun bireysel olarak ayarlanması gerekmektedir.

Çocuklarda ve yetişkinlerde tavsiye edilen başlangıç dozu oral yoldan 2 doza bölünmüş olarak 1 mg/kg/gün'dür.

Doz ayarlaması

Düzenli izleme sırasında, idrarda süksinil aseton, karaciğer fonksiyon test değerleri ve alfa-fetoprotein düzeyleri takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Nitisinon tedavisi başladıktan bir ay sonra idrarda hala süksinil aseton tespit ediliyorsa, nitisinon dozu 2 doza bölünmüş olarak 1.5

mg/kg/gün'e yükseltilmelidir. Tüm biyokimyasal parametrelerin değerlendirmesi göz önünde bulundurulduğunda, 2 mg/kg/gün'lük doz gerekli olabilir. Bu doz, tüm hastalar için maksimum doz olarak kabul edilmelidir.

Biyokimyasal yanıt tatmin edici ise, dozun yalnızca vücut ağırlığı artışına göre ayarlanması gerekmektedir.

Buna karşın, tedavinin başlangıç süresince veya bir kötüleşme görülürse yukarıda belirtilen testlere ek olarak, mevcut tüm biyokimyasal parametrelerin (örneğin plazmada süksinil aseton, idrarda 5-aminolevulinate (ALA) ve eritrosit porfobilinojen (PBG)-sentaz aktivitesi) daha yakından izlenmesi gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

TİSİNON oral yoldan alınır.

Kapsülü yutma güçlüğü olan kişilerde ilaç alımından hemen önce kapsül açılmalı, kapsül içeriği az bir miktar su veya yiyecek ile karıştırılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir doz önerisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda nitisinonun güvenliliği ve etkinliği incelenmiştir. mg/kg ile ifade edilen doz önerisi çocuklar ve yetişkinler için aynıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için özel bir doz önerisi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

TİSİNON'un etkin maddesine veya içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Nitisinon alan anneler emzirmemelidir (bkz bölüm 4.6 ve 5.3).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Plazma tirozin düzeylerinin izlenmesi

Nitisinon tedavisine başlanmadan önce kesikli-lamba muayenesi (biyomikroskopik muayene) yapılması önerilir. Nitisinon tedavisi sırasında görme bozuklukları gelişen bir hasta gecikmeden bir göz doktoru tarafından muayene edilmelidir. Bu hastanın diyetini uygulayıp uygulamadığı belirlenmeli ve plazma tirozin konsantrasyonu ölçülmelidir. Plazma tirozin seviyesinin 500 mikromol/l üzerinde olması durumunda daha kısıtlı tirozin ve fenilalanin diyeti uygulanmalıdır. Metabolik bozukluk hastanın klinik durumunun bozulmasına neden olabileceğinden dolayı, nitisinon alımı azaltılarak veya kesilerek plazma tirozin konsantrasyonunun düşürülmesi tavsiye edilmez.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Karaciğer fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer görüntüleme ile düzenli olarak izlenmelidir. Ayrıca, serum alfa-fetoprotein konsantrasyonunun izlenmesi de önerilir. Serum

alfa-fetoprotein konsantrasyonu artışı yetersiz tedavinin bir işareti olabilir. Alfa-fetoprotein artışı veya karaciğerde nodül bulguları olan hastalar, her zaman karaciğer kanseri açısından değerlendirilmelidir.

Trombosit ve beyaz kan hücresi düzeylerinin izlenmesi

Klinik değerlendirme sırasında birkaç vakada reversibl trombositopeni ve lökopeni gözlemlendiğinden dolayı, trombosit ve beyaz hücre sayısının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Kontroller her 6 ayda bir yapılmalıdır; istemeyen etki görülmesi durumunda kontrollerin daha kısa aralıklarla yapılması tavsiye edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünler ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Nitisinon, CYP3A4 tarafından *in vitro* olarak metabolize edilir ve bu nedenle nitisinon CYP3A4 enzim inhibitörleri ya indükleyicileri ile eş zamanlı alındığında doz ayarlaması gerekli olabilir.

In vitro çalışmalara dayanarak, nitisinonun CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4-enzimi aracılı metabolizmayı inhibe etmesi beklenmemektedir.

Yemekler ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır, ancak etkinlik ve güvenlilik verileri oluşturulurken nitisinon yemekler ile birlikte uygulanmıştır. Bu nedenle, nitisinon yemekler ile birlikte alınmaya başlanmış ise, bu şekilde devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

İçeriğindeki sunset sarısı (gün batımı sarısı) nedeniyle alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Nitisinonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

TİSİNON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nitisinonun insanlarda anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları anne sütündeki nitisinona maruziyete bağlı olarak postnatal istenmeyen etkiler ortaya koymuştur. Emzirme dönemindeki bebekler için risk göz ardı edilemediğinden dolayı, TİSİNON kullanan anneler emzirmemelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlara tek doz 100 mg/kg (vücut yüzey alanına dayalı önerilen klinik dozun 12 katı) nitisinon verildiği grup çalışmasında, doğan yavru sayısında azalma, yavruların doğum ağırlıklarında azalma ve doğumdan sonra yavruların hayatta kalma oranlarında azalma gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Hastanın görüşünü etkileyen istenmeyen etkiler varsa, araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En azından tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına ve mutlak sıklık değerine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $<1/1000$); çok seyrek ($<1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubu içinde belirtilen advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın: Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni

Seyrek: Lökositoz

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit, korneal opasite, keratit, fotofobi, gözlerde ağrı

Yaygın olmayan: Blefarit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eksfoliyatif dermatit, eritematöz döküntü, kaşıntı

Nitisinon tedavisi artmış tirozin düzeyi ile ilişkilidir. Yüksek seviyedeki tirozinin korneal opasite ve hiperkeratoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diyetteki tirozin ve fenilalanin kısıtlaması bu tür tirozinemi ile ilişkili toksisiteyi sınırlandırmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı vakası rapor edilmemiştir. Nitisinonun, tirozinden ve fenilalaninden kısıtlı olmayan normal besinler alan kişiler tarafından yanlışlıkla içilmesi tirozin seviyesinde artış ile sonuçlanır. Artmış tirozin düzeyleri göz, deri ve sinir sistemi toksisitesi ile ilişkilidir. Diyetteki tirozin ve fenilalanin kısıtlaması bu tür tirozinemi ile ilişkili toksisiteyi sınırlandırmalıdır. Doz aşımının spesifik tedavisi ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, çeşitli sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri

ATC kodu: A16AX04

Tip 1 herediter tirozinemi (HT-1)'deki biyokimyasal defekt tirozin katabolik yolağının son enzimi olan fumarilasetoasetat hidrolazın eksikliğidir. Nitisinon, tirozin katabolik yolağında fumarilasetoasetat hidrolazdan önce gelen enzim olan 4-hidroksifenil piruvat dioksijenazın kompetitif inhibitörüdür. Nitisinon HT-1 hastalarında tirozinin normal katabolizmasını inhibe ederek toksik ara ürünler olan maleilasetoasetat ve fumarilasetoasetat birikimini önler. HT-1 hastalarında, bu ara ürünler toksik metabolitler olan süksinil aseton ve süksinil asetoasetata dönüştürülür. Süksinil aseton, 5- aminolevulinat (ALA) birikimine yol açan porfirin sentez yolağını inhibe eder.

Nitisinon tedavisi, normal eritrosit porfobilinojen (PBG)-sentaz aktivitesi ve idrarda bulunan 5-aminolevulinat (ALA) ile porfirin metabolizmasının normalize olmasına, süksinil asetonun idrardan atılımını azalmasına, plazma tirozin konsantrasyonunun artmasına ve fenolik asitlerin idrardan atılımının artmasına neden olur. Bir klinik çalışmadan elde edilen veriler tedavinin ilk haftasında hastaların %90'ından fazlasının idrarındaki süksinil asetonun normalize olduğunu gösterir. Nitisinon dozu uygun bir şekilde ayarlandığı zaman idrarda ya da plazmada süksinil aseton saptanmamalıdır.

Genel sağkalım üzerine etkileri:

Geçmişteki veriler ile karşılaştırıldığında, diyet kısıtlaması ile birlikte nitisinon tedavisi uygulandığında, bütün HT-1 fenotiplerinde sağkalım olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu durum aşağıdaki tabloda görülmektedir:

Tedaviye başlama yaşı veya tanının konulduğu yaş	Sağkalım olasılığı			
	Nitisinon tedavisi		Diyet kontrolü	
	5 yaş	10 yaş	5 yaş	10 yaş
<2 aylık	82	-	28	-
>2-6 aylık	95	95	51	34
> 6 aylık	92	86	93	59

Ayrıca, tek başına diyet kısıtlaması ile yapılan tedavi sonucunda elde edilen geçmişteki veriler ile karşılaştırıldığında nitisinon tedavisinin hepatoselüler karsinom gelişme riskinin azalmasına (2.3 ila 3.7 kat) neden olduğu bulunmuştur. Tedavinin erken başlamasının hepatoselüler karsinom gelişim riskinin daha çok azalmasına (12 aylıktan küçüklerde başlatıldığı zaman 13.5 kat) neden olduğu bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Nitisinon ile resmi emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon çalışmaları yapılmamıştır. 10 sağlıklı erkek gönüllüye tek doz nitisinon kapsül (1 mg/kg) verilmesinden sonra nitisinonun terminal yarı ömrü (medyan) plazmada 54 saat olarak bulunmuştur. 207 HT-1 hastasının bulunduğu grup üzerinde popülasyon farmakokinetik analizi yürütülmüştür. Klerens ve yarılanma ömrü sırasıyla 0,0956 l/kg/gün ve 52.1 saat olarak belirlenmiştir.

İnsan karaciğer mikrozomları ve cDNA-ekprese P450 enzimleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalar CYP 3A4-aracılı metabolizmanın sınırlı olduğunu göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Nitisinon klinik doz seviyelerinde fare ve tavşanlarda embriyo-fötal toksisite göstermiştir. Tavşanlarda, insanlar için önerilen maksimum dozun (2 mg/kg/gün) yaklaşık 2.5 katından daha yüksek bir doz seviyesinde malformasyonların (umbilikal herni ve gastroşizis) doza bağlı artışı indüklenmiştir.

Fareler üzerinde yapılan bir pre ve postnatal gelişimsel çalışmada, süten kesilme dönemi boyunca yavrunun hayatta kalma süresi üzerine 5 mg/kg/gün'lük dozla başlayan etkisi ile birlikte, insanlar için önerilen maksimum dozun 125 ve 25 katı dozlarda yavrunun sırasıyla hayatta kalma ve büyüme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Sıçanlarda, süt ile nitisinona maruziyet ortalama yavru ağırlığının azalması ve kornea lezyonları ile sonuçlanmıştır.

In vitro çalışmalarda mutajenik aktivite gözlenmemiştir. Ancak zayıf klastojenik aktivite gözlenmiştir. *In vivo* çalışmalarda genotoksisite (fare mikronükleus testi ve fare karaciğerinde programlanmamış DNA sentez testi) kanıtı bulunmamıştır. Karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta

Opak mor gövde / opak mor kapak No:3 sert jelatin kapsül (brillant mavisi, sunset sarısı, eritrosin, titanyum dioksit, jelatin)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C aralığında buzdolabında saklanmalıdır.

Raf ömrü süresi dahilinde, ürün kullanılacağı zaman buzdolabından çıkartılır ve 3 aylık süre içerisinde tüketilmek üzere 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır. Ürünü kullanan kişi 3 aylık sürenin başlangıç tarihini ambalaj üzerine işaretlemeli, 3 aylık sürenin sonunda ürünü kullanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

60 kapsül içeren ocuk kilitli beyaz PP kapaklı, beyaz HDPE ŐiŐe

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ő.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

7. RUHSAT NUMARASI

2017/701

8. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ