

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİSİNON 4 mg/ml Oral Süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mililitre oral süspansiyon 4 mg Nitisinon içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml süspansiyon:

Gliserin 500 mg

Sodyum benzoat (E211) 1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

Karakteristik çilek kokulu beyaz, opak, hafif viskoz süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tirozin ve fenilalanin kısıtlaması olan diyet ile birlikte, Tip 1 herediter tirozinemi (HT-1) tanısı doğrulanmış yetişkin ve pediyatrik (herhangi bir yaş aralığında) 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 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 1 mg/kg/gün'dür. Dozun günde bir kez uygulanması önerilir. Bununla birlikte, vücut ağırlığı <20 kg olan hastalardaki sınırlı veriden ötürü, bu hasta popülasyonunda toplam günlük dozun ikiye bölünerek verilmesi önerilir.

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 1.5 mg/kg/gün'e yükseltilmelidir. Tüm biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi 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, doz sadece vücut ağırlığı artışına göre ayarlanmalıdır.

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

Uygulama şekli:

Süspansiyon seyreltmeden oral şırınga ile hastanın ağızına uygulanır. Ambalajda 1 ml, 3 ml ve 5 ml'lik oral şırınga bulunur. Oral şırıngalar önerilen pozoloji ile uyumlu olarak her mililitredeki dozu ölçekleyecek niteliktedir. Oral şırıngalar sırasıyla 0,01 ml, 0,1 ml ve 0,2 ml'lik basamaklarda derecelendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda, her üç oral şırınga için doz dönüşümü (mg / ml) gösterilmektedir.

Üç oral şırınga boyutu için sırasıyla doz dönüşümü tabloları:

1-ml oral şırınga (0,01 ml ölçekli)	Tisinon	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44
	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

3-ml oral şırınga (0,1 ml ölçekli)	Tisinon	
	mg	ml
	4,5	1,1
	5,0	1,3
	5,5	1,4
	6,0	1,5
	6,5	1,6
	7,0	1,8
	7,5	1,9
	8,0	2,0
	8,5	2,1
	9,0	2,3
	9,5	2,4
	10,0	2,5
	10,5	2,6
	11,0	2,8
	11,5	2,9
	12,0	3,0

5-ml oral şırınga (0,2 ml ölçekli)	Tisinon	
	m	ml
	13,0	3,2
	14,0	3,6
	15,0	3,8
	16,0	4,0
	17,0	4,2
	18,0	4,6
	19,0	4,8
	20,0	5,0

Kullanım talimatları hakkında önemli bilgiler:

Re-dispersiyon için her kullanımdan önce güçlü bir şekilde çalkalanmalıdır.

Re-dispersiyon öncesi tıbbi ürün içinde yumuşak yüzen topaklanmalar görülebilir.

Uygulanacak doz re-dispersiyondan hemen sonra çekilmeli ve uygulanmalıdır.

Doğru dozlama sağlamak için dozun hazırlanması ve uygulanması konusunda Bölüm 6.6'da verilen talimatlara özenle uyulması önemlidir.

Sağlık görevlisinin hasta yada tedaviyi uygulayacak kişinin doğru hacimde ilaç uyguladığından ve reçetelenen dozun ml cinsinden verildiğinden emin olması için oral şırıngayı nasıl kullanacağını göstermesi önerilmektedir.

TİSİNON, hasta için daha uygun olduğu düşünülürse, 5 mg, 10 mg ve 20 mg kapsüllerde de mevcuttur.

Oral süspansiyonun gıda ile birlikte alınması önerilir, bkz. Bölüm 4.5.

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler

Oral enjektöre iğne, intravenöz tüp veya parenteral uygulama için başka herhangi bir cihaz bağlanmamalıdır.

TİSİNON sadece oral kullanım içindir.

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.

Bununla birlikte, vücut ağırlığı <20 kg olan hastalardaki sınırlı veriden ötürü, bu hasta popülasyonunda toplam günlük dozu iki günlük uygulamaya bölmek önerilir.

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 ve sonra yılda en az bir kez Slit-lamp incelemesinin (Biyomikroskopik inceleme) 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 gözleendiğinden 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.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması

Nitisonon, orta derecede bir CYP2C9 inhibitörüdür. Nitisonon tedavisi bu nedenle, öncelikle CYP2C9 yoluyla metabolize edilen birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Varfarin ve fenitoin gibi CYP2C9 yoluyla metabolize edilen dar terapötik pencereye sahip tıbbi ürünlerle birlikte nitisonon kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir. Birlikte verilen bu tıbbi ürünlerin doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler:

Gliserin

Her ml, 500 mg içerir. 20 ml oral süspansiyon (10 g gliserin) veya daha fazla dozda baş ağrısı, mide rahatsızlığı ve diyare meydana gelebilir.

Sodyum benzoat (E211)

Her ml 1 mg içerir. Benzoik asit ve tuzları albümin için bilirubin ile yarışarak serbest bilirubini artırıp, pre-term ve zamanında doğan yenidoğanlarda sarılığı artırabilir ve kernikterusa (beyin dokusunda konjuge olmayan bilirubin yatakları) neden olabilirler.

Bu nedenle yeni doğan hastada bilirubin plazma seviyelerinin yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bilirubinin plazma düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği, özellikle asidoz ve düşük albümin seviyesi gibi risk faktörleri olan prematüre hastalarda, bilirubin seviyeleri, tedaviye başlamadan önce ölçülmelidir, plazma un-konjuge bilirubin seviyeleri normale dönene kadar oral süspansiyon yerine TİSİNON kapsülden tartılmış doz ile tedavi sürdürülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Kararlı durumda 80 mg nitisonon ile yapılan bir klinik etkileşim çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, nitisonon orta derecede bir CYP2C9 inhibitörüdür (tolbutamid AUC değerinde 2,3 kat artış), bu nedenle nitisonon tedavisi, birlikte uygulanan öncelikle CYP2C9 aracılığıyla metabolize edilen tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Nitisinon, zayıf bir CYP2E1 indükleyicisi (klorzoksazon AUC değerinde % 30 azalma) ve zayıf bir OAT1 ve OAT3 inhibitörüdür (furosemidin AUC değerinde 1,7 kat artış) iken nitisinon CYP2D6'yı inhibe etmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

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

Yiyecek, nitisinon oral süspansiyonun biyoyararlanımını etkilemez, ancak gıda ile birlikte alım emilim oranını düşürür ve sonuç olarak dozaj aralığı içinde serum konsantrasyonlarında daha düşük dalgalanmalara yol açar. Bu nedenle, oral süspansiyonun gıdayla alınması önerilir, bkz. Bölüm 4.2.

4.6. Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Nitisinonun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ve doğum kontrol yöntemlerine etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

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. 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

Nitisinonun üreme yeteneği üzerindeki etkileri konusunda veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nitisinon, araç sürme ve makine kullanma becerisi üzerinde hafif bir etkiye sahiptir. Gözleri ilgilendiren advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.8) görmeyi etkileyebilir. Görme etkilenirse hasta, durum düzelene kadar araç ve/veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti:

Nitisinon etki mekanizmasına göre, nitisinon ile tedavi edilen tüm hastalarda tirozin düzeylerini artırır.

Bu nedenle, konjonktivit, kornea opaklığı, keratit, fotofobi ve göz ağrısı gibi yüksek tirozin seviyelerine bağlı gözle ilgili advers reaksiyonlar yaygın bir durumdur. Diğer yaygın advers

reaksiyonlar trombositopeni, lökopeni ve granülositopeni dir. Eksfoliyatif dermatit nadiren ortaya çıkabilir.

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 ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), 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

Yaygın olmayan: 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

Araştırmalar

Çok yaygın: Yüksek tirozin seviyeleri

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

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).

Klinik çalışmalarda gözlenen, granülositopeni sadece nadiren şiddetlidir ($<0.5 \times 10^9/L$) ve enfeksiyonlarla ilişkili değildir. MedDRA sistem organ sınıfı “Kan ve lenfatik sistem bozuklukları” ile ilgili advers reaksiyonlar devam eden nitisinon tedavisi sırasında görülmüştür.

Pediyatrik hastalar

Kalıtsal tirozinemi tip 1 (HT-1) tanısı konduktan hemen sonra nitisinon tedavisi başlatıldığı için güvenlik profili temel olarak pediyatrik popülasyona dayanmaktadır. Klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilere göre, emniyet profilinin pediyatrik popülasyonun farklı alt gruplarında farklı olduğu ya da yetişkin hastalardaki güvenlik profilinden farklı olduğu gösterilememiştir.

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 (TUFAM)’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

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

Etki mekanizması

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.

Farmakodinamik etkiler

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.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Klinik çalışma açık etiketli ve kontrolsüzdü. Çalışmada doz sıklığı günde iki kez idi. Nitisinon ile 2, 4 ve 6 yıllık tedaviden sonra sağkalım olasılıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

NTBC çalışması (N=250)			
Tedaviye başlama yaşı	2 yıl	4 yıl	6 yıl
≤ 2 aylık	%93	%93	%93
≤ 6 aylık	%93	%93	%93
> 6 aylık	%96	%95	%95
Tümü	%94	%94	%94

Tarih kontrollü olarak yapılmış bir çalışmadan elde edilen verilere göre (van Spronsen ve ark., 1994) hayatta kalma olasılığı aşağıda gösterilmiştir.

Semptomların başlama yaşı	1 yıl	2 yıl

< 2 ay	%38	%29
> 2-6 ay	%74	%74
> 6 ay	%96	%96

Tarih kayıtlı verilerde tek başına diyet kısıtlaması tedavisiyle karşılaştırıldığında, nitisinon ile tedavide, hepatoselüler karsinom gelişimi için riskin daha düşük olduğu bulunmuştur. Tedaviye erken başlanması hepatoselüler karsinom gelişimi riskini daha fazla düşürmüştür.

Tedaviye başlama yaşı 24 aydan daha büyük hastalar ile 24 ay ve daha küçük hastalar için nitisinon tedavisi sırasında HCC'nin görülmemesi olasılığı 2 yıl, 4 yıl ve 6 yıl için aşağıdaki tabloda gösterilmektedir;

NTBC çalışması (N=250)							
	Hasta sayısı				HCC olmama olasılığı (% 95 güven aralığı)		
	Başlangıç	2 yıl	4 yıl	6 yıl	2 yıl	4 yıl	6 yıl
Tüm hastalar	250	155	86	15	%98 (95; 100)	%94 (90; 98)	%91 (81; 100)
Başlangıç yaşı ≤ 24 ay	193	114	61	8	%99 (98; 100)	%99 (97; 100)	%99 (94; 100)
Başlangıç yaşı > 24 ay	57	41	25	8	%92 (84; 100)	%82 (70; 95)	%75 (56; 95)

HT-1'li hastalarda yapılan uluslararası bir araştırmada tek başına diyet kısıtlaması tedavisinde, HCC'nin 2 yaş ve üzeri tüm hastaların % 18'inde teşhis edildiği saptanmıştır.

HT-1'li 19 hastada günde bir kez dozlanmanın etkinliği ve güvenliğinin, günde iki kez uygulanan doz ile karşılaştırıldığı çalışmada PK değerlendirilmiştir. AE'lerde yada diğer güvenlik değerlendirmelerinde günde bir veya iki kez dozlama arasında klinik olarak önemli farklılıklar yoktu. Hiçbir hastada günde bir kez uygulanan tedavi periyodunun sonunda süksinilaseton (SA) düzeyleri saptanamamıştır. Çalışma, günde bir kez uygulamanın her yaştaki hastada güvenli ve etkili olduğunu gösteriyor. Veriler vücut ağırlığı <20 kg olan hastalarla sınırlıdır.

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 (39 - 86 saat aralığında) 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 eksprese P450 enzimleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalar CYP 3A4-aracılı metabolizmanın sınırlı olduğunu göstermiştir.

Kararlı durumda 80 mg nitisinon ile yapılan bir klinik etkileşim çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, nitisinon, CYP2C9 substratı tolbutamid'in AUC_∞ değerinde 2,3 kat artışa

neden olmuştur, bu CYP2C9 un orta derecede inhibisyonunun göstergesidir. Nitisinon, klorzoksazon AUC_{∞} değerinde ise yaklaşık % 30'luk bir düşüşe neden olmuştur, bu zayıf bir CYP2E1 indüksiyonunun göstergesidir. Nitisinon, CYP2D6'yı inhibe etmediğinden, metoprolol AUC_{∞} değeri, nitisinon uygulanmasından etkilenmez. Furosemid AUC_{∞} değerindeki 1,7 kat artış OAT1 / OAT3'ün zayıf bir inhibisyonunu gösterir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

In vitro çalışmalara dayanarak, nitisinonun CYP1A2, 2C19 veya 3A4 aracılı metabolizmayı inhibe etmesi veya CYP1A2, 2B6 veya 3A4/5'i indüklemesi beklenmemektedir. Nitisinonun P-gp, BCRP veya OCT2 aracılı transportu inhibe etmesi beklenmez. Klinik ortamda ulaşılan nitisinon plazma konsantrasyonunun OATP1B1, OATP1B3 aracılı transportu inhibe etmesi beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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, süttten 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. Transjenik farelerde (TgrasH2) 26 haftalık karsinojenite çalışmasında nitisinon kanserojen potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HPMC E50 LV
Gliserin
Polisorbat 80
Sodyum benzoat (E211)
Tartarik asit
Çilek Aroması Sıvı (FM00019-34959701)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

TİSINON'u çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

2°C - 8°C aralığında buzdolabında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Ambalaj dik olarak buzdolabına yerleştirilmelidir.

Raf ömrü süresi dâhilinde, ürün kullanılacağı zaman buzdolabından çıkartılır ve 2 aylık süre içerisinde tüketilmek üzere 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır. Ürünü kullanan kişi 2 aylık sürenin başlangıç tarihini kutu üzerine not etmeli ve 2 aylık sürenin sonunda ürünü kullanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mL bal renkli Tip III cam şişe, beyaz renkte çocuk kilitli plastik kapak, 1 mL'lik/3 mL'lik/5mL'lik 3 adet dozaj şırıngası ve 1 adet adaptör tapa içerir. Her şişe 90 ml süspansiyon içermektedir.

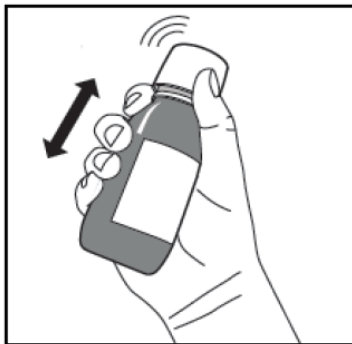
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Her kullanımdan önce şişenin çalkalanarak topaklanmaların dağıtılması gerekir. Yeniden dağılmadan önce, tıbbi ürün yumuşak topaklanmalar gösterebilir. Doz, topaklanmaların dağılmasından hemen sonra çekilmeli ve uygulanmalıdır. Dozaj doğruluğunu sağlamak için, dozun hazırlanması ve uygulanması için aşağıda verilen talimatları dikkatle izlemek önemlidir.

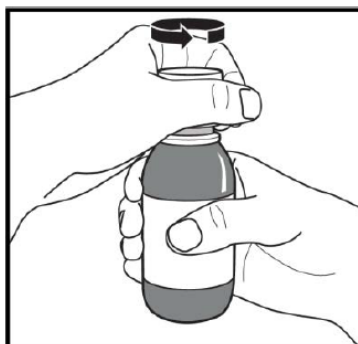
Reçeteli dozu doğru ölçmek için üç oral şırınga (1 ml, 3 ml ve 5 ml) mevcuttur. Sağlık görevlisinin hastaya veya hastaya ilacı uygulayan kişiye, doğru hacmin uygulandığından emin olması için oral şırıngaları nasıl kullanacaklarını göstermesi tavsiye edilir.

İlk kullanım için yeni bir şişe nasıl hazırlanır:

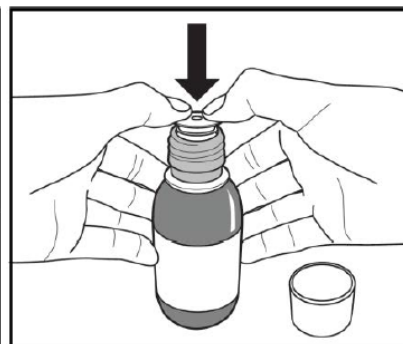
İlk dozu almadan önce, şişe çalkalanmalıdır çünkü uzun süreli depolama esnasında partiküller şişenin altında sert bir çökelti oluşturacaktır.



Şekil A



Şekil B



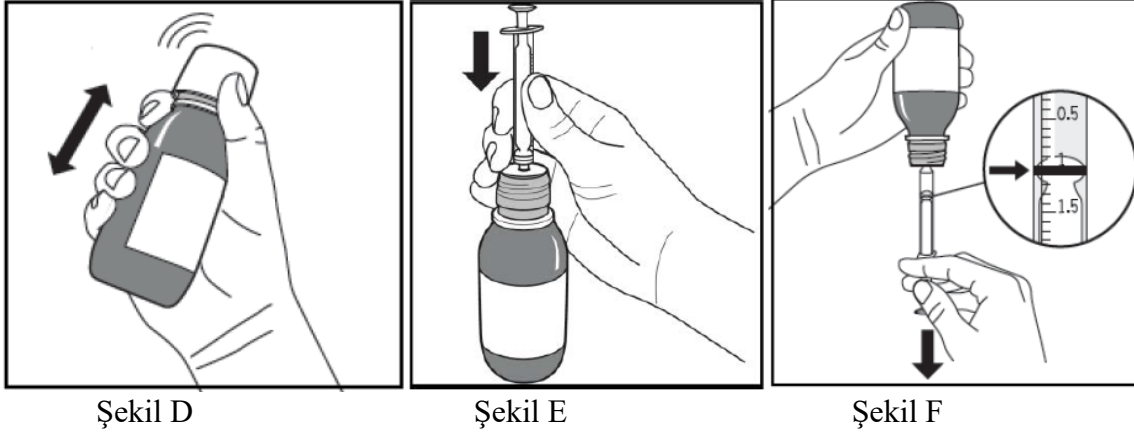
Şekil C

1. Şişe buzdolabından çıkarılmalı ve şişenin buzdolabından çıkarıldığı tarih şişe etiketine yazılmalıdır.
2. Şişenin tabanındaki katı topaklanma tamamen dağılıncaya kadar şişe en az 20 saniye çalkalanmalıdır (Şekil A).

3. Çocuk kilitli kapağı aşağı itip ve saatin aksi yönde çevirerek çıkarın (Şekil B).
4. Açık şişe masanın üzerine dik durmalı ve plastik adaptör şişenin boynuna olabildiğince sıkıca itilmelidir (Şekil C). Şişe, çocuk kilitli vida kapağı ile kapatılmalıdır.

Sonraki dozajlar için aşağıdaki talimatlara bakın: 'Bir ilaç dozu nasıl hazırlanır'

Bir ilaç dozu nasıl hazırlanır



1. Şişe en az 5 saniye kuvvetle çalkalanmalıdır (Şekil D).
2. Bundan hemen sonra, şişenin çocuk kilitli vidalı kapağını açmanız gerekir.
3. Oral şırınganın içindeki piston tamamen aşağı itilmelidir.
4. Şişe dik durmalı ve oral şırınga şişenin üstündeki adaptörün deliğindeki yerine sıkıca oturmalıdır (Şekil E).
5. Şişe, oral şırınga yerinde olacak şekilde dikkatlice ters çevrilmelidir (Şekil F).
6. Belirtilen dozu (ml) almak için, piston ucundaki siyah halkanın üst kenarı dozu işaretleyen çizgi ile tam olarak aynı seviyeye gelene kadar çekilmelidir. (Şekil F). Doldurulmuş oral şırınganın içinde hava kabarcıkları gözleniyorsa, kabarcıklar dışarı atılıncaya kadar, pistonu yukarı itin. Ardından, siyah halkanın kenarı dozu işaretleyen çizgi ile tam olarak aynı seviyede olana kadar pistonu tekrar aşağı doğru çekin.
7. Şişe yeniden dik konuma getirilmeli ve oral şırınga, hafifçe şişeden çıkarılmalıdır.
8. Doz, ağız yoluyla (seyreltme yapılmadan) oral şırıngada topaklaşma olmadan hemen uygulanmalıdır. Oral şırınga yutmaya izin verecek şekilde yavaşça boşaltılmalıdır; ilacın hızlı bir şekilde püskürtülmesi boğulmaya neden olabilir.
9. Çocuk kilitli vidalı kapak, doz alındıktan sonra yerine takılmalı. Şişe adaptörü yerinden çıkarılmamalıdır.
10. Şişe, 25°C'nin üstünde olmayan bir sıcaklıkta veya buzdolabında saklanabilir.

Temizlik

Kullandıktan sonra oral şırıngayı hemen su ile temizleyin. Şırınganın pistonunu çıkarın ve her iki parçayı da su ile yıkayın. Fazla suyu sallayarak uzaklaştırın ve sökülmüş oral şırınga kısımlarını bir sonraki dozlama zamanında tekrar birleştirinceye kadar kurumaya bırakın.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2020/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-