

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 21.07.2023 г.
№ N065473

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тисинон®

Международное непатентованное название

Нитизинон

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы 5 мг, 10 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушения обмена веществ другие. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушения обмена веществ прочие. Нитизинон.

Код АТХ А16АХ04.

Показания к применению

- лечение пациентов с подтвержденным диагнозом наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) в сочетании с ограничением поступления тирозина и фенилаланина с пищей
- лечение пациентов с алкаптонурией (АКТ)

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- период лактации
- пациенты с патологией щитовидной железы
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Пациент должен посещать врача каждые 6 месяцев; между посещениями врача рекомендуется делать короткие интервалы при развитии нежелательных реакций.

Контроль уровня тирозина в плазме крови

Рекомендуется проводить осмотр глаз с помощью щелевой лампы перед началом лечения нитизиноном и в дальнейшем регулярно, по крайней мере раз в год. Пациенты, у которых появились расстройства зрения в процессе лечения нитизиноном, должны быть немедленно обследованы офтальмологом.

НТ-1: Следует установить, придерживается ли пациент специальной диеты и измерить концентрацию тирозина в плазме. Если концентрация тирозина в плазме превышает 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 препарата, так как нарушение метаболизма может привести к ухудшению клинического состояния пациента.

АКТ: У пациентов, у которых развиваются кератопатии, следует контролировать уровень тирозина в плазме крови. Следует соблюдать диету с ограниченным содержанием тирозина и фенилаланина, чтобы поддерживать уровень тирозина в плазме крови ниже 500 мкмоль/л. Кроме того, прием нитизинона следует временно прекратить, возобновление приема возможно после исчезновения симптомов.

Контроль за состоянием печени

Следует регулярно контролировать функцию печени путем печеночных проб и визуализации печени. Также рекомендуется контролировать концентрацию альфа-фетопroteина в плазме крови. Повышение концентрации альфа-фетопroteина в плазме крови может быть признаком несоответствующего лечения. При повышении концентрации альфа-фетопroteина или появлении узлов в печени необходимо проверить печень на наличие злокачественных новообразований.

Контроль тромбоцитов и лейкоцитов

Рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и лейкоцитов, как у пациентов с НТ-1, так и у пациентов с АКТ, поскольку было зафиксировано несколько случаев обратимой тромбоцитопении и лейкопении.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Нитизинон является умеренным ингибитором CYP2C9. Таким образом, лечение нитизиноном может привести к повышению концентрации в

плазме одновременно вводимых лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно через CYP2C9. Следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими нитизинон и одновременно принимающими лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, метаболизирующиеся посредством CYP2C9, таких как варфарин и фенитоин. Может потребоваться коррекция дозы этих совместно применяемых лекарственных средств.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Нитизинон метаболизируется *in vitro* с участием изофермента CYP3A4, и поэтому при совместном применении нитизинона с ингибиторами или индукторами этого изофермента может потребоваться коррекция дозы.

Нитизинон является умеренным ингибитором CYP2C9 (2,3-кратное увеличение AUC толбутамида), поэтому лечение нитизиноном может привести к увеличению концентрации в плазме одновременно вводимых лекарственных средств, которые метаболизируются с участием CYP2C9.

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.

Если нитизинон в начале лечения принимался во время еды, рекомендуется придерживаться этого режима в течение всего курса лечения.

Специальные предупреждения

Во время беременности и лактации

Нитизинон не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Матери, получающие нитизинон, должны воздерживаться от кормления грудью, поскольку нельзя исключить риск для ребенка.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нитизинон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Неблагоприятные реакции, связанные с поражением глаз, могут повлиять на зрение. При нарушениях зрения пациент не должен управлять транспортными средствами и работать с механизмами до восстановления зрения.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

НТ-1:

Лечение нитизиноном должно быть начато и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с НТ-1.

Лечение всех генотипов заболевания должно быть начато как можно раньше, чтобы увеличить общую выживаемость и избежать осложнений,

таких как печеночная недостаточность, рак печени и нарушение функции почек.

При лечении нитизиноном необходимо соблюдать диету с ограничением продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин, которая должна сопровождаться мониторингом аминокислот в плазме крови.

Рекомендуемая начальная доза - 1 мг/кг массы тела в сутки при пероральном приеме препарата. Дозу нитизинона следует подбирать индивидуально. Дозу рекомендуется принимать один раз в сутки. Однако из-за ограниченных данных по применению препарата пациентам с массой тела <20 кг рекомендуется разделить общую суточную дозу на два ежедневных приема в этой категории пациентов.

Корректировка дозы при НТ-1

В течение всего курса лечения необходимо следить за содержанием сукцинилацетона в моче, состоянием функции печени и концентраций альфа-фетопротеина. Если спустя 1 месяц после начала приема препарата 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 удовлетворительные, дозу следует откорректировать в соответствии с увеличением массы тела.

Однако, помимо всех вышеперечисленных испытаний, в течение всего курса лечения, при переходе с двукратного приема препарата в сутки до однократного или в случае ухудшения состояния необходимо контролировать также все возможные биохимические показатели (содержание сукцинилацетона в плазме, 5-аминолевулината в моче (ALA), активность эритроцитарной порфобилиногенсинтазы (PBG-синтазы)).

АКТ:

Лечение нитизиноном должно быть начато и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с алкаптонурией.

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов с алкаптонурией составляет 10 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Нет никаких конкретных рекомендаций по дозировке для пациентов пожилого возраста или пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Пациенты детского возраста

НТ-1: Препарат противопоказан для детей до 18 лет.

АКТ: Безопасность и эффективность применения нитизинона у детей в возрасте от 0 до 18 лет с АКТ не установлены. Никаких данных нет.

Метод и путь введения

Для перорального введения.

Капсулу можно вскрыть и растворить содержимое в небольшом количестве воды или другом продукте, соответствующем специальной диете, непосредственно перед приемом внутрь.

В случае, если лечение нитизиноном началось вместе с приемом пищи, следует придерживаться этого режима в течение всего курса.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случайный прием нитизинона лицами, не соблюдающими специальную диету с ограничением потребления тирозина и фенилаланина, приводит к повышению концентрации тирозина в организме, что сопровождается токсическим действием на орган зрения, кожу и нервную систему. Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно уменьшить токсический эффект, связанный с данным типом тирозинемии. Информация о специфическом лечении в связи с передозировкой отсутствует.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Перед приемом препарата Тисинон® обязательно проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

При НТ-1:

Очень часто

- повышенный уровень тирозина

Часто

- тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения
- конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь, боль в глазах

Нечасто

- лейкоцитоз
- блефарит
- эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь, зуд, сыпь

При АКТ:

Очень часто

- кератопатия, боль в глазах
- повышенный уровень тирозина

Часто

- бронхит, пневмония
- зуд, сыпь

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит:

активное вещество – нитизинона 5 мг и 10 мг,

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный,

состав оболочки капсулы:

крышечка капсулы для дозировки 5 мг: синий блестящий FCF-FD & C синий 1 (E133), эритрозин-FD & C красный 3 (E127), желтый «солнечный закат» FCF-FD & C желтый 6 (E110), титана диоксид (E171), желатин

крышечка капсулы для дозировки 10 мг: индигодин-FD & C синий 2 (E132), титана диоксид (E171), вода очищенная, желатин

корпус капсулы для дозировки 5 мг: синий блестящий FCF-FD & C синий 1 (E133), эритрозин-FD & C красный 3 (E127), желтый «солнечный закат» FCF-FD & C желтый 6 (E110), титана диоксид (E171), желатин

корпус капсулы для дозировки 10 мг: титана диоксид (E171), вода очищенная, желатин.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Твердые желатиновые капсулы размером №3 с непрозрачным корпусом и крышечкой фиолетового цвета. Содержимое капсулы – белый порошок (для дозировки 5 мг).

Твердые желатиновые капсулы размером №3 с непрозрачным корпусом белого цвета и крышечкой темно-синего цвета. Содержимое капсулы – белый порошок (для дозировки 10 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 60 капсул помещают в полиэтиленовый флакон высокой плотности, закупоренный полипропиленовой крышкой с защитой от детей.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре от + 2°С до +8°С.

После вскрытия флакона хранить в течение 3 месяцев при температуре не выше 25°С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz