

Владелец регистрационного удостоверения:

ФАРМАКЛАБ, ООО (Россия)

Произведено:

Обнинская химико-фармацевтическая компания, ЗАО (Россия)

Код АТХ: A16AX04 (Nitisinone)

Активное вещество: нитизинон (nitisinone)

Лекарственные формы

Капс. 2 мг: 60 шт.

рег. №: ЛП-005974 от 09.12.19 - *Действующее* Дата перерегистрации: 07.06.21

Нидорфан

Капс. 5 мг: 60 шт.

рег. №: ЛП-005974 от 09.12.19 - *Действующее* Дата перерегистрации: 07.06.21

Капс. 10 мг: 60 шт.

рег. №: ЛП-005974 от 09.12.19 - *Действующее* Дата перерегистрации: 07.06.21

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Нидорфан

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, с зеленым непрозрачным корпусом и зеленой непрозрачной крышечкой; содержимое капсул - порошок почти белого или белого с желтым оттенком цвета.

	1 капс.
нитизинон	2 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный.

Состав твердой желатиновой капсулы №3: синий патентованный V (E131), краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин.

60 шт. - банки (1) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, с белым непрозрачным корпусом и ярко-желтой непрозрачной крышечкой; содержимое капсул - порошок почти белого или белого с желтым оттенком цвета.

	1 капс.
нитизинон	5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный.

Состав твердой желатиновой капсулы №3: краситель хинолиновый желтый (E104), титана диоксид (E171), желатин.

60 шт. - банки (1) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышечкой; содержимое капсул - порошок почти белого или белого с желтым оттенком цвета.

	1 капс.
нитизинон	10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный.

Состав твердой желатиновой капсулы №3: титана диоксид (E171), желатин.

60 шт. - банки (1) - пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Препарат для лечения наследственной ферментативной недостаточности

Фармако-терапевтическая группа: Тирозинемии наследственной средство лечения

Фармакологическое действие

Средство для лечения наследственной тирозинемии 1 типа, конкурентный ингибитор 4-гидроксифенилпироват диоксигеназы – фермента предшественника фумарилацетоацетатгидролазы (ФАН) в пути катаболизма тирозина. Ингибируя нормальный катаболизм тирозина у пациентов с наследственной тирозинемией 1 типа, нитизинон предотвращает кумуляцию промежуточных продуктов катаболизма малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата. У пациентов с наследственной тирозинемией 1 типа эти промежуточные продукты катаболизма превращаются в токсические метаболиты сукцинилацетон и сукцинилацетоацетат, которые вызывают гепато- и нефротоксичность. Сукцинилацетон также способен ингибировать путь синтеза порфирина, что приводит к кумуляции 5-амнолевулината, нейротоксина, ответственного за порфириновые кризы, характерные для наследственной тирозинемии 1 типа.

Нитизинон ингибирует катаболизм аминокислоты тирозина, что приводит к повышению содержания тирозина в плазме. Таким образом, лечение нитизиноном требует ограничения потребления продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин для предотвращения токсичности, обусловленное повышением содержания тирозина в плазме.

Фармакокинетика

В экспериментальных исследованиях показано, что нитизинон распределяется в различных органах, особенно в печени и в почках. Подвергается биотрансформации и выводится с мочой.

Неизвестно, подвергается ли нитизинон метаболизму в организме человека. Средний $T_{1/2}$ у здоровых мужчин составляет 54 ч.

Показания активных веществ препарата Нидорфан

Лечение наследственной тирозинемии типа 1 при условии соблюдения диеты с ограничением продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин.

Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Принимают внутрь. Начальная доза – 1 мг/кг/сут в 2 приема (утром и вечером). Максимальная доза - 2 мг/кг/сут.

Во время лечения пациент должен соблюдать диету с ограничением продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин.

Если через 1 мес после начала терапии нитизиноном не произошло нормализации активности эритроцитарной порфобилиноген синтазы (PBG-синтазы) и содержания в моче 5-аланина и сукцинилцетона, то дозу можно увеличить до 1.5 мг/кг/сут.

Если у пациентов, получающих 1.5 мг/кг/сут, не произошло нормализации активности эритроцитарной PBG-синтазы и содержания в моче 5-аланина и сукцинилцетона, то через 3 мес после начала терапии нитизиноном дозу можно увеличить до максимальной – 2 мг/кг.

Если невозможно определить концентрацию нитизинона в плазме крови, содержание в плазме сукцинилацетона, содержание в моче 5-аланина и активности эритроцитарной PBG-синтазы, то клинические лабораторные методы исследования должны включать содержание в моче сукцинилацетона, анализ функциональных тестов печени, определение содержания альфа-фетопротейна, сывороточного содержания тирозина и фенилаланина. В начале терапии и в течение острых проявлений заболевания может потребоваться более тщательное исследование с определением всех доступных биохимических параметров.

Побочное действие

Часто: опухоль печени, печеночная недостаточность, конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, фотофобия, блефарит, боль в глазах, катаракта, тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, порфирия, эпистаксис, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, сухость кожи, макуло-папулезная сыпь, алопеция.

Редко: летальный исход, судороги, опухоль мозга, энцефалопатия, головная боль, гиперкинезы, цианоз, боли в животе, диарея, энантема, гастрит, гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изменение цвета зубов, нарушение функции печени, повышение активности печеночных ферментов,

увеличение размеров печени, дегидратация, гипогликемия, жажда, инфекция, септицемия, отит, бронхит, дыхательная недостаточность, патологические переломы, аменорея, нервозность, сонливость.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к нитизинону.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований у беременных женщин не проводилось. В экспериментальных исследованиях на животных показана тератогенность нитизинона в дозах, превышающих рекомендуемые для человека в 1,6, 4 и 8 раз. Полагают, что применение при беременности возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли нитизинон с грудным молоком у человека. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Применение при нарушениях функции печени

При появлении побочных реакций со стороны печени следует проводить регулярный контроль с применением методов визуализации печени (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование) и лабораторный контроль, включающий концентрацию сывороточного альфа-фетопротеина. У пациентов с повышенным уровнем альфа-фетопротеина или с появлением узлов печени во время лечения нитизиноном следует исключить малигнизацию печени.

Особые указания

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт ведения больных с наследственной тирозинемией типа 1.

При появлении побочных реакций со стороны печени следует проводить регулярный контроль с применением методов визуализации печени (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование) и лабораторный контроль, включающий концентрацию сывороточного альфа-фетопротеина. У пациентов с повышенным уровнем альфа-фетопротеина или с появлением узлов печени во время лечения нитизиноном следует исключить малигнизацию печени.

Во время лечения нитизинон может вызывать повышение содержания тирозина в крови у пациентов с наследственной тирозинемией типа 1, поэтому в период лечения пациенты должны соблюдать диету с ограничением содержания тирозина и фенилаланина. Содержание тирозина в плазме следует поддерживать на уровне ниже 500 мкмоль/л.

Превышение содержания тирозина в крови более 500 мкмоль/л может привести к побочным реакциям со стороны органа зрения - язвы роговицы, помутнение роговицы, кератит, конъюнктивит, боли в глазах, фотофобия. Поэтому до начала лечения и в период лечения требуется регулярный контроль окулиста. Пациентам, у которых во время лечения развивались фотофобия, боли в глазах, симптомы воспаления, такие как покраснение, отечность, жжение, требуется регулярный повторный офтальмологический контроль и определение содержания тирозина в плазме. Возможны замедление мыслительного процесса и задержка развития. В таких случаях требуется контроль неврологического статуса и определение содержания тирозина в плазме. Возможно образование болезненных гиперкератозных чешуйчатых наслоений на ладонях и стопах.

В период лечения следует регулярно контролировать количество лейкоцитов и тромбоцитов.

Лекарственное взаимодействие

При совместном применении нитизинона с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы.