

 27. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nitisinone "Dipharma", hårde kapsler 2 mg og 20 mg**

**0. D.SP.NR.**

30616

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nitisinone "Dipharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mg

Hver kapsel indeholder 2 mg nitisinon.

20 mg

Hver kapsel indeholder 20 mg nitisinon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

2 mg

Hvide, opale kapsler (skalstørrelse 3, længde 15,9 mm) påtrykt "firmalogo" på hætten og "2" på kroppen af kapslen med mørkeblåt blæk.

20 mg

Hvide, opale kapsler (skalstørrelse 2, længde 18,0 mm) påtrykt "firmalogo" på hætten og "20" på kroppen af kapslen med mørkeblåt blæk.

Kapslen indeholder et hvidt til cremefarvet pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1)

Nitisinone "Dipharma" er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske (alle aldersgrupper) patienter med en bekræftet diagnose på arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) i kombination med kostmæssige restriktioner af tyrosin og fenylalanin.

Alkaptonuri (AKU)

Nitisinone "Dipharma" er indiceret til behandling af voksne patienter med alkaptonuri (AKU).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

HT-1

Behandling med nitisinon bør startes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandlingen af HT-1-patienter.

Behandlingen af alle sygdommens genotyper bør startes så hurtigt som muligt for at øge den totale overlevelse og undgå komplikationer, såsom leversvigt, levercancer og nyresygdomme. I tillæg til behandlingen med nitisinon kræves der en kost, der er fattig på fenylalanin og tyrosin. Patienten skal følges med monitorering af plasma-aminosyrer (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Startdosis HT-1*

Den anbefalede daglige startdosis til børn og voksne er 1 mg/kg legemsvægt givet oralt. Dosis af nitisinon bør justeres individuelt. Det anbefales at administrere dosis en gang daglig. Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter med en legemsvægt < 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

*Dosisjustering HT-1*

Under regelmæssig monitorering er det passende at følge succinylacetone i urinen, leverfunktionstests og alfa-føtoprotein (se pkt. 4.4). Hvis succinylacetone stadig kan måles i urinen én måned efter start på behandling med nitisinon, bør dosis af nitisinon øges til 1,5 mg/kg legemsvægt/dag. En dosis på 2 mg/kg legemsvægt/dag kan være nødvendig baseret på evalueringen af alle biokemiske parametre.

Denne dosis bør betragtes som en maksimal dosis for alle patienter.

Hvis det biokemiske respons er tilfredsstillende, bør dosis kun justeres i henhold til øgning i legemsvægt.

Udover de ovenfor nævnte tests kan det imidlertid i forbindelse med indledning af behandlingen, efter skift fra dosering to gange dagligt til en gang daglig, eller hvis der optræder forværring, være nødvendigt at følge alle tilgængelige biokemiske parametre nøjere (dvs. plasma-succinylacetone, urin-5-aminolevulinsyre (ALA) og erytrocyt-porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet).

AKU

Behandling med nitisinon bør startes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandlingen af AKU-patienter.

Den anbefalede dosis hos den voksne AKU-population er 10 mg en gang daglig.

Særlige patientgrupper

Der er ingen specifikke dosisanbefalinger for ældre patienter eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Pædiatrisk population

*HT-1*

Dosisanbefalingen i mg/kg legemsvægt er den samme hos børn og voksne.

Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter med en legemsvægt < 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

*AKU*

Nitisinone "Dipharma" sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år med AKU er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Kapslen kan åbnes, og indholdet opslæmmes umiddelbart inden indtagelse i en smule vand eller modermælkserstatning.

Nitisinon fås også som en 4 mg/ml oral suspension til pædiatriske patienter, som har problemer med at sluge kapsler.

Hvis nitisinon startes op sammen med mad, anbefales det, at dette bibeholdes rutinemæssigt, se pkt. 4.5.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Mødre, der får nitisinon, må ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Opfølgningsbesøg bør foretages hver 6. måned; kortere interval mellem hvert besøg anbefales, hvis der optræder bivirkninger.

Monitorering af plasma-tyrosin-niveauerne

Det anbefales, at en undersøgelse af øjnene med en spaltelampe udføres, inden der indledes behandling med nitisinon, og derefter regelmæssigt, mindst én gang årligt. En patient, der udviser visuelle forstyrrelser under behandling med nitisinon, bør uden forsinkelse undersøges af en oftalmolog.

*HT-1*

Det bør fastslås, om patienten følger sit kostprogram, og plasma-tyrosinkoncentrationen bør måles. En kost med mere begrænset tyrosin og fenylalanin bør implementeres i tilfælde af, at niveauet af plasma-tyrosin er over 500 mikromol/l. Det anbefales ikke at sænke plasmatyrosinkoncentrationen ved reduktion eller afbrydelse af nitisinon, da den metaboliske defekt kan resultere i forværring af patientens kliniske tilstand.

*AKU*

Hos patienter, der udvikler keratopatier, bør tyrosinniveauet i plasma monitoreres. En kost med begrænset tyrosin og fenylalanin bør implementeres for at holde tyrosinniveauet i plasma under 500 mikromol/l. Desuden bør nitisinon seponeres midlertidigt og kan genoptages, når symptomerne er gået væk.

Levermonitorering

*HT-1*

Leverfunktionen bør monitoreres regelmæssigt med leverfunktionstests og afbildning af leveren. Det anbefales også at monitorere koncentrationen af serum alfa-føtoprotein. Øgning i koncentrationen af serum alfa-føtoprotein kan være et tegn på utilstrækkelig behandling. Patienter med øgende alfa-føtoprotein eller tegn på knuder i leveren bør altid evalueres for hepatisk malignitet.

Monitorering af trombocytter og leukocytter

Det anbefales at monitorere trombocytter og leukocytter regelmæssigt for både HT-1- og AKU-patienter, da nogle få tilfælde af reversibel trombocytopeni og leukopeni blev observeret under den kliniske evaluering af HT-1.

Anvendelse sammen med andre lægemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hæmmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til forhøjede plasmakoncentrationer af lægemidler, der administreres samtidigt, og primært metaboliseres via CYP 2C9. Patienter behandlet med nitisinon, som samtidigt behandles med lægemidler med et snævert terapeutisk vindue, der metaboliseres via CYP 2C9, såsom warfarin og phenytoin, bør derfor monitoreres nøje. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.5).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Nitisinon metaboliseres *in vitro* af CYP 3A4, og dosisjustering kan derfor blive nødvendig, når nitisinon gives samtidig med stoffer som hæmmer eller fremmer dette enzym.

Baseret på data fra et klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, er nitisinon en moderat hæmmer af CYP 2C9 (2,3 gange stigning i tolbutamid AUC). Derfor kan behandlingen med nitisinon føre til en forhøjet plasmakoncentration af lægemidler, der administreres samtidigt, og primært metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svag induktor af CYP 2E1 (30 % reduktion i chlorzoxazon AUC) og en svag hæmmer af OAT1 og OAT3 (1,7 gange stigning i AUC for furosemid), hvorimod nitisinon ikke hæmmede CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Der er ikke udført formelle studier om fødevareinteraktioner med Nitisinone "Dipharma" hårde kapsler. Nitisinon har imidlertid været givet samtidig med mad under indsamling af effekt- og sikkerhedsdata. Det anbefales derfor, at hvis nitisinonbehandling med Nitisinone "Dipharma" hårde kapsler startes op sammen med mad, bør dette bibeholdes rutinemæssigt, se pkt. 4.2.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af nitisinon til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Nitisinone "Dipharma" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nitisinon. Nitisinon krydser placenta hos mennesker.

Amning

Det er ukendt, om nitisinon udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist postnatale bivirkninger via eksponering over for nitisinon i mælk. Mødre, der får nitisinon, må derfor ikke amme, da en risiko for det ammende barn ikke kan udelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3)

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende nitisinons indvirkning på fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nitisinon påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger, der involverer øjnene (se pkt. 4.8), kan påvirke synet. Hvis synet er påvirket, bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil reaktionen forbedres.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

På grund af sin virkningsmåde øger nitisinon tyrosinniveauerne hos alle patienter, der bliver behandlet med nitisinon. Øjenrelaterede bivirkninger som f.eks. konjunktivitis, corneal opacitet, keratitis, fotofobi og øjensmerter, der relaterer sig til forhøjede tyrosinniveauer, er derfor almindelige hos både HT-1- og AKU-patienter. I HT-1-populationen omfatter andre almindelige bivirkninger omfatter trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitis kan forekomme ikke almindeligt.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne, der er anført nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklassen og absolut hyppighed, er baseret på data fra kliniske studier hos patienter med HT-1 og AKU og anvendelsen efter markedsføringen ved HT-1. Hyppigheden defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Hyppighed ved HT-1** | **Hyppighed ved AKU1** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Almindelig | Bronkitis, pneumoni |
| Blod og lymfesystem | Almindelig |  | Trombocytopeni, leukopeni,granulocytopeni |
| Ikke almindelig |  | Leukocytose |
| Øjne | Almindelig |  | Konjunktivitis, cornealopacitet, keratitis, fotofobi |
|  | Meget almindelig2 | Keratopati |
| Almindelig | Meget almindelig2 | Øjensmerter |
| Ikke almindelig |  | Blepharitis |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig |  | Eksfoliativ dermatitis,erythematøst udslæt |
| Ikke almindelig | Almindelig | Pruritus, udslæt |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Meget almindelig | Forhøjede tyrosinniveauer |

1 Hyppigheden er baseret på et klinisk studie af AKU.

2 Forhøjede tyrosinniveauer er forbundet med øjenrelateret bivirkning. Patienter i AKU-studiet fik ikke en kost med begrænset indhold af tyrosin og phenylalanin.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandling med nitisinon fører til forhøjede niveauer af tyrosin. Forhøjede niveauer af tyrosin er blevet forbundet med øjenrelaterede bivirkninger som f.eks. corneal opacitet og hyperkeratotiske læsioner hos HT-1- og AKU-patienter. Begrænsning af tyrosin og fenylalanin i kosten bør begrænse toksiciteten forbundet med denne type tyrosinæmi ved at sænke tyrosinniveauerne (se pkt. 4.4).

I kliniske studier af HT-1 var granulocytopeni kun ikke almindeligt alvorlig (<0,5 x 109 /l) og ikke associeret med infektioner. Bivirkninger, der påvirkede MedDRA-systemorganklassen blod og lymfesystem, blev svagere under fortsat behandling med nitisinon.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen ved HT-1 baserer sig hovedsageligt på den pædiatriske population, eftersom nitisinonbehandling bør iværksættes, så snart diagnosen arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) er blevet stillet. Ud fra de kliniske studier og data efter markedsføringen er der ikke noget, der tyder på, at sikkerhedsprofilen er forskellig i forskellige undergrupper af den pædiatriske population eller forskellig fra sikkerhedsprofilen hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Indtagelse ved et uheld af nitisinon af personer, der spiser normal kost uden restriktioner for tyrosin og fenylalanin, vil resultere i forhøjede niveauer af tyrosin. Forhøjede niveauer af tyrosin er blevet forbundet med toksicitet for øjnene, huden og nervesystemet. Restriktioner for tyrosin og fenylalanin i kosten skulle begrænse toksiciteten forbundet med denne type tyrosinæmi. Der foreligger ikke information om specifik behandling af overdosering.

**4.10 Udlevering**

NBS - kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i intern medicin, hepatologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 16 AX 04. Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, Diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Nitisinon er en kompetitiv hæmmer af 4-hydroxyfenylpyruvatdioxygenase, det andet trin i tyrosinmetabolismen. Ved at hæmme den normale katabolisme af tyrosin hos patienter med HT-1 og AKU forhindrer nitisinon akkumuleringen af skadelige metabolitter længere nede på 4-hydroxyfenylpyruvatdioxygenases vej.

Den biokemiske defekt ved HT-1 er en mangel på fumaryl­acetoacetathydrolyase, der er det sidste enzym på tyrosinkatabolismens vej. Nitisinon forhindrer akkumuleringen af de toksiske mellemprodukter maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Disse mellemprodukter omdannes ellers til de toksiske metabolitter succinylacetone og succinylacetoacetat. Succinylacetone hæmmer porfyrinsyntesevejen, der leder til akkumulering af 5-aminolevulinat.

Den biokemiske defekt ved AKU er en mangel på homogentisat-1,2-dioxygenase, det tredje enzym på tyrosinkatabolismens vej. Nitisinon forhindrer akkumuleringen af den skadelige metabolit homogentisinsyre (HGA), som ellers fører til okronose af led og brusk, og dermed til udviklingen af de kliniske manifestationer af sygdommen.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med HT-1 leder behandling med nitisinon til normaliseret porfyrinmetabolisme med normal erytrocyt porfobilinogen-syntaseaktivitet og urin 5-aminolevulinat, nedsat udskillelse af succinyl­acetone i urinen, øget plasmakoncentration af tyrosin og øget udskillelse af fenolsyrer i urinen. Tilgængelige data fra en klinisk studie indikerer, at hos mere end 90 % af patienterne blev succinylacetone i urinen normaliseret under den første uges behandling. Succinylacetone skulle ikke kunne måles i urin eller plasma, når dosis af nitisinon er korrekt justeret.

Hos patienter med AKU nedsætter nitisinonbehandlingen akkumuleringen af HGA. Tilgængelige data fra et klinisk studie viser en 99,7 % reduktion i HGA i urinen, og en 98,8 % reduktion i serum-HGA efter nitisinonbehandling, sammenlignet med ubehandlede kontrolpatienter efter 12 måneders behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed ved HT-1

Det kliniske studie var åbent og ukontrolleret. Doseringshyppigheden i studiet var to gange dagligt. Sandsynlighederne for overlevelse efter 2, 4 og 6 års behandling med nitisinon er opsummeret i nedenstående tabel.

|  |
| --- |
| NTBC-studiet (N=250) |
| Alder ved behandlingsstart | 2 år | 4 år | 6 år |
| ≤ 2 måneder | 93% | 93% | 93% |
| ≤ 6 måneder | 93% | 93% | 93% |
| > 6 måneder | 96% | 95% | 95% |
| Samlet | 94% | 94% | 94% |

Data fra et studie anvendt som historisk kontrol (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sandsynligheder for overlevelse.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder ved start af symptomer | 1 år | 2 år |
| < 2 måneder | 38% | 29% |
| > 2-6 måneder | 74% | 74% |
| > 6 måneder | 96% | 96% |

Det sås også, at behandling med nitisinon resulterede i en nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom (HCC), sammenlignet med historiske data for behandling med kostmæssige restriktioner alene. Man fandt ud af, at tidlig indledning af behandling resulterede i en yderligere nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom.

2, 4 og 6 års sandsynligheden for, at HCC ikke udvikles under nitisinonbehandling for patienter på 24 måneder og derunder ved behandlingsstart, og for patienter over 24 måneder ved behandlingsstart vises i følgende tabel:

|  |
| --- |
| NTBC-studiet (N=250) |
|  | Antal patienter | Sandsynlighed for fravær af HCC(95 % konfidensinterval) |
| ved start | efter 2 år | efter 4 år | efter 6 år | efter 2 år | efter 4 år | efter 6 år |
| Alle patienter | 250 | 155 | 86 | 15 | 98%(95; 100) | 94%(90; 98) | 91%(81; 100) |
| Startalder ≤ 24 måneder | 193 | 114 | 61 | 8 | 99%(98; 100) | 99%(97; 100) | 99%(94; 100) |
| Startalder > 24 måneder | 57 | 41 | 25 | 8 | 92%(84; 100) | 82%(70; 95) | 75%(56; 95) |

I et internationalt studie af patienter med HT-1, hvor kostrestriktioner var eneste behandling, blev det fundet, at HCC var blevet diagnosticeret hos 18 % af alle patienter i alderen 2 år og derover.

Der blev udført et studie med 19 patienter med HT-1 for at evaluere farmakokinetikken, virkningen og sikkerheden ved dosering en gang daglig sammenlignet med dosering to gange dagligt. Der var ingen klinisk vigtige forskelle i bivirkninger eller andre sikkerhedsvurderinger mellem dosering én og to gange dagligt. Ingen patienter havde detekterbart niveau af succinylacetone (SA) ved slutningen af behandlingsperioden med dosering en gang daglig. Studiet indikerer, at administration en gang daglig er sikkert og effektivt hos patienter i alle aldre. Der foreligger imidlertid begrænsede data for patienter med legemsvægt < 20 kg.

Klinisk virkning og sikkerhed ved AKU

Virkningen og sikkerheden af 10 mg nitisinon en gang daglig til behandling af voksne patienter med AKU er blevet vist i et randomiseret, evaluatorblindet 48-måneders studie med parallelle grupper og en ikke-behandlet kontrolgruppe hos 138 patienter (69 behandlet med nitisinon). Det primære endepunkt var virkningen på HGA-niveauet i urin. Der blev observeret en 99,7 % reduktion efter behandling med nitisinon, sammenlignet med ubehandlede kontrolpatienter efter 12 måneder. Behandlingen med nitisinon viste sig at have en statistisk signifikant positiv virkning på cAKUSSI, øjenpigmentering, ørepigmentering, osteopeni i hoften og antallet af områder med smerter langs rygraden, sammenlignet med ubehandlede kontroller. cAKUSSI er en sammensat score, herunder øjen- og ørepigmentering, nyre- og prostatasten, aortastenose, osteopeni, knoglefrakturer, sene/ligament/muskelruptur, kyfose, skoliose, ledudskiftninger og andre manifestationer af AKU. Derfor førte det nedsatte HGA-niveau hos nitisinonbehandlede patienter til en reduktion af den okronotiske proces og nedsatte kliniske manifestationer, hvilket støtter en nedsat sygdomsprogression.

Okulære hændelser, såsom keratopati og øjensmerter, infektioner, hovedpine og vægtøgning blev rapporteret med en større hyppighed hos nitisinonbehandlede patienter end hos ubehandlede patienter. Keratopati førte til en midlertid eller permanent seponering af behandlingen hos 14 % af de nitisinonbehandlede patienter, men var reversibelt efter ophør af nitisinon.

Der foreligger ingen data for patienter > 70 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke udført formelle studier af absorption, fordeling, metabolisme og elimination med nitisinon. Hos 10 raske, mandlige frivillige var, efter administration af en enkelt dosis nitisinone kapsler (1 mg/kg legemsvægt), den terminale halveringstid (median) af nitisinon i plasma 54 timer (spændende fra 39 til 86 timer). En populationsfarmakokinetisk analyse af en population er blevet gennemført på en gruppe på 207 HT-1 patienter. Clearance og halveringstid blev bestemt til at være henholdsvis 0,0956 l/kg legemsvægt/dag og 52,1 timer.

*In vitro*-studier med brug af menneskelige levermikrosomer og cDNA-udtrykte P450 enzymer har vist begrænset CYP 3A4-medieret metabolisme.

Baseret på data fra et klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, forårsagede nitisinon en 2,3 gange stigning i AUC∞ for CYP 2C9-substratet tolbutamid, hvilket er indikativt for en moderat hæmning af CYP 2C9. Nitisinon forårsagede en ca. 30 % reduktion i chlorzoxazon AUC∞, hvilket er indikativt for en svag induktion af CYP 2E1. Nitisinon hæmmer ikke CYP 2D6, da metoprolol AUC∞ ikke blev påvirket af administrationen af nitisinon. Furosemid AUC∞ var forhøjet 1,7 gange, hvilket indikerer en svag hæmning af OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Baseret på *in vitro*-studier forventes nitisinon ikke at hæmme CYP 1A2-, 2C19- eller 3A4-medieret metabolisme eller at inducere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitisinon forventes ikke at hæmme P-gp-, BCRP- eller OCT2-medieret transport. Plasmakoncentrationen af nitisinon, der opnås i klinisk regi, forventes ikke at hæmme OATP1B1-, OATP1B3-medieret transport.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Nitisinon har vist embryo-føtal toksicitet hos mus og kanin ved klinisk relevante dosisniveauer. I kanin inducerede nitisinon en dosisrelateret øgning i misdannelser (umbilicalt hernie og gastroschise) fra et dosisniveau, der var 2,5 gange højere end den anbefalede humane dosis på 2 mg/kg/dag.

En præ- og postnatal udviklingsstudie i mus viste statistisk signifikant nedsat overlevelse hos ungerne og nedsat vækst hos ungerne under afvænningsperioden ved dosisniveauer, der var henholdsvis 125 og 25 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis for mennesker med en tendens i retning af en negativ virkning på overlevelsen hos ungerne startende fra doseringen på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterede eksponering via mælk i en nedsat middelvægt for ungerne og læsioner af cornea.

Der blev ikke observeret mutagen, men svag klastogen aktivitet i *in vitro* studier. Der fandtes intet bevis for *in vivo* genotoksicitet (mikronukleustest på mus og UDS-test (*unscheduled DNA-syntese*) med museleverceller). Nitisinon viste ikke karcinogenicitet i et 26-ugers karcinogenicitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Pregelatineret stivelse

Stearinsyre

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Påtryk

Shellac

Propylenglycol

Indigotin aluminum lake (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

HDPE-flaske med en børnesikker lukning i PP, der indeholder 60 hårde kapsler.

Hver pakke indeholder 1 flaske.

OPA/Alu/PVC - Alu perforeret enkeltdosisblister. Hver pakke indeholder 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a.d. Lahn

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2 mg: 62583

20 mg: 62584

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. februar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. december 2022