

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitisinone Dipharma 2 mg kovat kapselit
Nitisinone Dipharma 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 2 mg nitisinonia.
Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg nitisinonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoiset, läpinäkymättömät kapselit (kuorikoko 3, pituus 15,9 mm), joihin on printattu ”yrityksen logo” kapselin yläosaan ja ”2” kapselin alaosaan tummansinisellä musteella.

Valkoiset, läpinäkymättömät kapselit (kuorikoko 2, pituus 18,0 mm), joihin on printattu ”yrityksen logo” kapselin yläosaan ja ”20” kapselin alaosaan tummansinisellä musteella.

Kapseli sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perinnöllinen tyrosinemia tyyppi 1 (HT-1)

Nitisinone Dipharma on tarkoitettu diagnosoidun perinnöllisen tyrosinemian tyypin 1 (HT-1) hoitoon aikuisilla ja lapsipotilailla (kaikissa ikäryhmissä), yhdessä tyrosiinin ja fenyylialaniinin ruokavaliorajoituksen kanssa.

Alkaptonuria (AKU)

Nitisinone Dipharma on tarkoitettu aikuispotilaiden hoitoon, joilla on alkaptonuria (AKU).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

HT-1:

Nitisinonihoidon tulisi aloittaa ja sitä tulisi valvoa lääkäri, jolla on kokemusta HT-1 potilaiden hoidosta.

Taudin kaikkien genotyyppien hoito on aloitettava mahdollisimman varhain kokonaiselinajan lisäämiseksi ja komplikaatioiden, kuten maksan vajaatoiminnan, maksasyövän ja munuaissairauden, välttämiseksi. Nitisinonihoidoa on täydennettävä ruokavaliolla, joka sisältää mahdollisimman vähän fenyylialaniinia ja tyrosiinia, ja tämän jälkeen on seurattava plasman aminohappopitoisuuksia (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

Aloitusannos HT-1

Suosittelun päivittäinen aloitusannos lapsi- ja aikuispotilaille on 1 mg/painokilo suun kautta otettuna. Nitisinoniannosta tulee säätää yksilöllisesti. Annos suositellaan otettavaksi kerran päivässä. Koska alle 20 kg painavista potilaista on rajattu määrä tietoja, tässä potilasryhmässä päivittäinen kokonaisannos suositellaan jaettavaksi kahteen päivittäiseen annokseen.

Annoksen säätö HT-1

Normaalin seurannan aikana tulee seurata virtsan sukkinyyliasetonipitoisuutta, maksan toiminnan testiarvoja ja alfafetoproteiinitasoa (katso kohta 4.4). Jos virtsassa havaitaan edelleen sukkinyyliasetonia kuukauden kuluttua nitisinonihoidon aloittamisesta, nitisinoniannos on suurennettava tasolle 1,5 mg/painokilo/vrk. Kaikkien biokemiallisten parametrien arvioinnin tulosten perusteella 2 mg/painokilo/vrk annos saattaa olla tarpeen. Tätä annosta on pidettävä suurimpana annoksena kaikilla potilailla.

Jos biokemiallinen vaste on riittävä, annostusta saa muuttaa vain painon nousun mukaan.

Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi hoidon alussa, siirryttäessä 2 krt/vrk -annostuksesta 1 krt/vrk -annostukseen tai potilaan tilan heikentyessä on seurattava tarkemmin kaikkia käytettävissä olevia biokemiallisia parametreja (eli plasman sukkinyyliasetonipitoisuutta, virtsan 5-aminolevulinatipitoisuutta ja erytrosyyttien porfobilinogeenisynteesin aktiivisuutta).

AKU:

Nitisinonihoidon tulisi aloittaa ja sitä tulisi valvoa lääkäri, jolla on kokemusta AKU-potilaiden hoidosta.

Suosittelun annos AKU-potilailla on 10 mg kerran päivässä.

Erityiset potilasryhmät

Lääkkeen annosteluun ei ole annettu erityisiä suosituksia koskien vanhuksia tai potilaita, joilla on munuaisiin tai maksaan liittyvä häiriö.

Lapsipotilaat

HT-1: Annossuositus mg/painokilo on sama lapsilla ja aikuisilla.

Koska alle 20 kg painavista potilaista on rajattu määrä tietoja, tässä potilasryhmässä päivittäinen kokonaisannos suositellaan jaettavaksi kahteen päivittäiseen annokseen.

AKU: Nitisinone Dipharmannin turvallisuutta ja tehokkuutta 0–18-vuotiailla AKU-lapsipotilailla ei ole todennettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kapseli voidaan avata ja sen sisältö sekoittaa pieneen määrään vettä tai ravintoliuosta juuri ennen lääkkeenottoa.

Nitisinonia on saatavilla myös 4 mg/ml oraaliuoksena lapsipotilaille, joilla on vaikeuksia niellä kapseleita.

Suosituksena on, että jos nitisinonihoito aloitetaan ruoan kanssa, sitä jatkettaisiin rutiinitoimenpiteenä, katso kohta 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nitisinonia saavien äitien ei pidä imettää (katso kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seurantakäynnit tulisi suorittaa 6 kuukauden välein; lyhyempiä käyntivälejä suositellaan haittatapahtumien ilmetessä.

Plasman tyrosiinitasojen seuranta

On suositeltavaa tehdä potilaalle silmien rakolamppututkimus ennen nitisinonihoidon aloittamista ja myöhemmin säännöllisesti, vähintään kerran vuodessa. Jos potilaalle kehittyi näköhäiriöitä nitisinonihoidon aikana, silmälääkärin on tutkittava potilas viipymättä.

HT-1: On varmistettava, että potilas noudattaa ruokavaliota, ja plasman tyrosiinipitoisuus on mitattava. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin määrää ruokavaliassa on rajoitettava tiukemmin, jos plasman tyrosiinipitoisuus on yli 500 mikromol/l. Ei ole suositeltavaa pienentää plasman tyrosiinipitoisuutta pienentämällä nitisinoniannosta tai lopettamalla sen käyttö, sillä metabolinen häiriö voi johtaa potilaan kliinisen tilan heikentymiseen.

AKU: Plasman tyrosiinitasoja tulisi seurata potilailla, joille kehittyy keratopatioita. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin määrää ruokavaliassa on rajoitettava tiukemmin, jos plasman tyrosiinipitoisuus on yli 500 mikromol/l. Lisäksi nitisinonin käyttö tulee väliaikaisesti keskeyttää ja sitä voidaan jatkaa, kunnes oireet ovat hävinneet.

Maksaseuranta

HT-1: Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti maksan toiminnan testauksella ja maksan kuvantamisella. On suositeltavaa seurata myös seerumin alfafetoproteiinipitoisuutta. Seerumin alfafetoproteiinipitoisuuden nousu saattaa olla merkki riittämättömästä hoidosta. Potilaat, joilla on kohonnut alfafetoproteiini tai merkkejä kyhmyistä maksassa, tulisi arvioida maksasyövän varalta.

Verihiutaleiden ja veren valkosolujen seuranta

Verihiutale- ja valkosoluarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan sekä HT-1- että AKU-potilaille, sillä lääkkeen kliinisen arvioinnin aikana HT-1-potilailla ilmeni joitakin korjautuvia trombositopenia- ja leukopeniatapauksia.

Samanaikainen käyttö muiden lääkinnällisten tuotteiden kanssa

Nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Sen vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa. Nitisinonihoitoa saavien potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kun heitä hoidetaan samanaikaisesti CYP2C9:n kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea, kuten esimerkiksi varfariini ja fenytoiini. Näiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on ehkä muutettava (katso kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Nitisinoni metaboloituu *in vitro* CYP3A4:n kautta ja tästä syystä annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun nitisinonia annetaan samanaikaisesti tämän entsyymin estäjien tai induktorien kanssa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä (tolbutamidin AUC-arvon 2,3-kertainen nousu), minkä vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4).

Nitisinoni on heikko CYP2E1:n induktori (klooritsoksatsonin AUC-arvon 30 %:n lasku) ja heikko OAT1:n ja OAT3:n estäjä (furosemidin AUC-arvon 1,7-kertainen nousu), mutta nitisinoni ei estänyt CYP2D6-entsyymiä (ks. kohta 5.2).

Muodollista tutkimusta ruoan yhteisvaikutuksesta Nitisinone Dipharmian kovien kapselien kohdalla ei ole tehty. Nitisinonia on kuitenkin annettu ruoan kanssa turvallisuus- ja tehokkuustietoja kerättyäessä. Siksi suosituksena on, että jos nitisinonihoito Nitisinone Dipharmalla aloitetaan ruoan kanssa, sitä jatkettaisiin rutiinitoimenpiteenä, katso kohta 4.2.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nitisinonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyt kokeet ovat osoittaneet lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta (katso kohta 5.3). Potentiaalinen riski ihmiselle ei ole tiedossa. Nitisinone Dipharmaa ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi nitisinonihoitoa. Nitisinoni läpäisee ihmisen istukan.

Imetys

Ei ole tiedossa, välittykö nitisinoni ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet syntymänjälkeisiä haittavaikutuksia maidossa olevan nitisinonin vuoksi. Nitisinonia saavat äidit eivät siksi saa imettää, sillä riskiä imeväiselle ei voida poissulkea (katso kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Nitisinonin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nitisinonilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Silmiin liittyvät haittavaikutukset (katso kohta 4.8) voivat vaikuttaa näkökykyyn. Jos näkökyky heikkenee, potilaan ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita, ennen kuin haittavaikutus on poistunut.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaikutustapansa vuoksi nitisinoni nostaa tyrosiinitasoa kaikilla nitisinonia käyttävillä potilailla. Kohonneisiin tyrosiinitasoihin liittyvät silmän haittavaikutukset, kuten sidekalvotulehdus, sarveiskalvon sumentuma, keratiitti, valonarkuus ja silmäkipu, ovat yleisiä sekä HT-1- että AKU-potilailla. HT-1-potilailla muita yleisiä haittavaikutuksia ovat trombosytopenia, leukopenia ja granulosityopenia. Kesivää ihottumaa saattaa ilmetä melko harvoin.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan ja ne perustuvat HT-1- ja AKU-potilailla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin sekä HT-1-potilaista saatuihin markkinoilletulon jälkeisen käytön tietoihin. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmän luokitus	Esiintymistiheys HT-1 potilailla	Esiintymistiheys AKU-potilailla ¹	Haittavaikutus
Infektiot		Yleinen	Keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume
Veri ja imukudos	Yleinen		Trombosytopenia, leukopenia, granulosityopenia
	Melko harvinainen		Leukosytoosi
Silmät	Yleinen		Sidekalvotulehdus, sarveiskalvon sumentuma, keratiitti, valonarkuus
		Hyvin yleinen ²	Keratopatia
	Yleinen	Hyvin yleinen ²	Silmäkipu
	Melko harvinainen		Luomitulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen		Kesivä ihottuma, punoittava ihottuma
	Melko harvinainen	Yleinen	Kutina, ihottuma
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Kohonneet tyrosiinitasot

¹Esiintymistiheys perustuu yhteen kliiniseen AKU-tutkimukseen.

²Kohonneet tyrosiinitasot liittyvät silmään liittyvään haittavaikutukseen. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin määrää AKU-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ruokavaliassa ei rajoitettu.

Valittujen haittavaikutusten kuvaukset

Nitisiinihoito johtaa kohonneisiin tyrosiinitasoihin. Tyrosiinitason nousun on nähty liittyvän silmiin liittyviin haittavaikutuksiin, kuten sarveiskalvon samentumiin ja hyperkeratoottisiin leesioihin HT-1- ja AKU-potilailla. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin rajoituksen ruokavaliassa pitäisi torjua tämältyypiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia pienentämällä tyrosiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä HT-1-tutkimuksissa granulosityopenia oli vain melko harvoin vaikea ($<0,5 \times 10^9/l$) eikä siihen liittynyt infektioita. MedDRA-elinjärjestelmäluokkaan ”Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt” liittyvät haittavaikutukset hävisivät nitisiinihoitoa jatkettaessa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili HT-1-potilailla perustuu pääasiassa lapsipotilaisiin, sillä nitisiinihoito on aloitettava mahdollisimman pian perinnöllisen tyrosinemian tyyppi 1 (HT-1) toteamisen jälkeen. Kliinisen tutkimuksen ja markkinoilletulon jälkeisten tietojen perusteella ei ole viitteitä siitä, että turvallisuusprofiili olisi erilainen lapsipotilaiden eri alaryhmillä tai erilainen kuin aikuisilla.

Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi

Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi lääkevalmisteen hyväksymisen jälkeen on tärkeää. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-/riskitasapainon jatkuvan seurannan. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos normaalia ruokavaliota (ilman tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoitusta) noudattava henkilö ottaa vahingossa nitisionia, tyrosiinitasot nousevat. Tyrosiinitasojen nousuun on liittynyt silmiin, ihoon ja hermostoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin rajoituksen ruokavaliassa pitäisi torjua tämältyypiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Erityistä yliannostuksen hoitoa koskevaa tietoa ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX04.

Vaikutusmekanismi

Nitisioni on 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasin, (tyrosiinimetabolian toinen vaihe) kilpaileva estäjä. Estämällä tyrosiinin normaalia kataboliaa HT-1- ja AKU-potilailla nitisioni estää haitallisten metaboliittien kumulaatiota 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasivaheesta alkaen.

Biokemiallinen häiriö HT-1:ssä on fumaryyliasetoasetatthydrolaasin vajuus, joka on tyrosiinkataboliareitin viimeinen entsyymi. Nitisioni estää myrkyllisten välituotteiden maleyyliasetoasetatin ja fumaryyliasetoasetatin kumulaatiota. Muuten nämä välituotteet muuntuvat myrkyllisiksi metaboliiteiksi, sukkinyyliasetoniksi ja sukkinyyliasetoasetatiksi. Sukkinyyliasetoni estää porfyriinisynteesireittiä, mikä johtaa 5-aminolevulinaatin kumulaatioon.

Biokemiallinen häiriö AKU:ssa on homogentisaatti-1,2-dioksygenaasin (tyrosiinikataboliareitin kolmas entsyymi) vajuus. Nitisinoni estää haitallisen metaboliitin eli homogentisiinihapon (HGA) kumulaatiota, joka muuten johtaisi nivelten ja ruston okronoosiin ja taudin kliinisten piirteiden ilmaantumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

HT-1-potilailla nitisinonihoito normalisoi porfyriinimetabolian normaalilla punasolujen porfobilinogeenisynteesiaktiivisuudella ja virtsan 5-aminolevulinaattipitoisuudella, vähentää sukkinyliasetonin erittymistä virtsaan, lisää plasman tyrosiinipitoisuutta sekä lisää fenolihappojen erittymistä virtsaan. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että yli 90 %:lla potilaista virtsan sukkinyliasetonipitoisuus normalisoitui ensimmäisellä hoitoviikolla. Virtsa ja plasmassa ei pitäisi olla havaittavissa sukkinyliasetonia, kun nitisinoniannos on säädetty oikein.

AKU-potilailla nitisinonihoito vähentää HGA:n kumulaatiota. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että virtsan HGA-pitoisuus pieneni 99,7 % ja seerumin HGA-pitoisuus 98,8 % kaksitoista kuukautta kestäneen nitisinonihoiton jälkeen verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa.

Kliininen teho ja turvallisuus perinnöllisen tyrosinemiaan (HT-1) hoidossa

Kliininen tutkimus oli avoin ja kontrolloimaton. Annostiheys tutkimuksessa oli kaksi kertaa päivässä. Yhteenveto eloonjäämistodennäköisyydestä 2, 4 ja 6 vuoden nitisinonihoiton jälkeen on esitetty alla olevassa taulukossa.

NTBC-tutkimus (N=250)			
Ikä hoidon alkaessa	2 vuotta	4 vuotta	6 vuotta
2 kuukautta tai alle	93 %	93 %	93 %
6 kuukautta tai alle	93 %	93 %	93 %
Yli 6 kuukautta	96 %	95 %	95 %
Yhteensä	94 %	94 %	94 %

Historiallisena vertailukohteena käytetyssä tutkimuksessa (van Spronsen et al., 1994) eloonjäämistodennäköisyys oli alla esitetyn mukainen.

Ikä oireiden alkaessa	1 vuosi	2 vuotta
Alle 2 kuukautta	38 %	29 %
Yli 2-6 kuukautta	74 %	74 %
Yli 6 kuukautta	96 %	96 %

Nitisinonihoiton todettiin myös pienentävän maksasyövän riskiä verrattuna aiempiin tietoihin pelkästä ruokavaliorajoitushoidosta. Lisäksi nitisinonihoiton varhaisen aloittamisen todettiin pienentävän maksasyövän riskiä edelleen.

Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny 2, 4 ja 6 vuoden kuluessa nitisinonihoiton aikana potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa korkeintaan 24 kuukauden ikäisiä, sekä potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa yli 24 kuukauden ikäisiä, on esitetty seuraavassa taulukossa:

NTBC-tutkimus (N=250)							
	Potilaiden määrä				Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny (95 %:n luottamusväli)		
	aloitus	2 vuotta	4 vuotta	6 vuotta	2 vuotta	4 vuotta	6 vuotta
Kaikki potilaat	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Aloituskä yli 24 kuukautta	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Aloituskä yli 24 kuukautta	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

Kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa HT-1-potilaiden hoitona oli pelkästään ruokavaliorajoitus, ilmeni, että maksasyöpä oli diagnosoitu 18 %:lla kaikista 2-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista.

19 HT-1-potilaalla suoritettiin tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida 1 krt/vrk -annostuksen farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta verrattuna 2 krt/vrk -annostukseen. 1 krt/vrk - ja 2 krt/vrk -annostusten haittavaikutuksissa tai muissa turvallisuusarvioissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu 1 krt/vrk -annostusjakson päättyessä virtsassa sukkinyliasetonia (SA). Tutkimus osoittaa, että 1 krt/vrk -annostus on turvallinen ja tehokas kaikenikäisille potilaille. Tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on kuitenkin vähän.

Kliininen teho ja turvallisuus AKU:n hoidossa

Nitisinonin teho ja turvallisuus aikuisten AKU-potilaiden hoidossa annoksena 10 mg kerran vuorokaudessa on osoitettu satunnaistetussa, arvioijan suhteen sokkoutetussa, hoidottomuudella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmällä tehdyssä, 48 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 138 potilaalla (joista 69 sai nitisinonihoidoa). Ensisijaisena päätetapahtumana oli vaikutus virtsan HGA-pitoisuuksiin, joissa todettiin 99,7 %:n vähenemä 12 kuukautta kestäneen nitisinonihoidon jälkeen verrattuna verrokkipotilaisiin, jotka eivät saaneet hoitoa. Nitisinonihoidolla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä myönteinen vaikutus cAKUSSI-pisteisiin, silmien pigmentaatioon, korvien pigmentaatioon, lonkan osteopeniaan ja useisiin selkärangan kipualueisiin verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa. cAKUSSI-pisteisiin sisältyvät silmien ja korvien pigmentaatio, munuais- ja eturauhaskivet, aorttastenoosi, osteopenia, luunmurtumat, jänteiden/nivelsiteiden/lihasten repeämät, kyfoosi, skolioosi, tekonivelleikkaukset ja muut AKU:n ilmenemismuodot. Nitisinonihoidoa saaneilla potilailla todettu HGA-pitoisuuksien lasku siis vähensi okronoottista prosessia ja taudin kliinisiä ilmentymiä ja hidasti siten taudin etenemistä.

Hoitamattomiin potilaisiin verrattuna nitisinonihoidoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän silmiin liittyviä tapahtumia, kuten keratopatiaa ja silmäkipua, infektoita, päänsärkyä ja painonnousua. Keratopatia johti hoidon tilapäiseen tai pysyvään lopettamiseen 14 %:lla nitisinonihoidoa saaneista potilaista, mutta tila korjaantui nitisinonihoidon lopettamisen jälkeen.

Yli 70-vuotiaista potilaista ei ole tietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Nitisinonin imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Kun 10 terveelle miespuoliselle koehenkilölle annettiin kerta-annos nitisinonikapseleita (1 mg/painokilo), nitisinonin terminaalinen puoliintumisaika (mediaani) plasmassa oli 54 tuntia (vaihteluväli 39–86 tuntia). Populaatiofarmakokinetiikan analyysi on tehty 207 HT-1-potilaan ryhmällä. Puhdistumaksi määritettiin 0,0956 l/painokilo/vrk ja puoliintumisaikaksi 52,1 tuntia.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja ja cDNA:ta ilmentäviä P450-entsyymejä, todettiin vähäistä CYP 3A4-välitteistä metaboliaa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni aiheutti tolbutamidin, joka on CYP2C9:n substraatti, AUC_∞-arvon 2,3-kertaisen nousun, mikä viittaa nitisinonin olevan kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Nitisinoni aiheutti noin 30 %:n laskun klooritsoksatsonin AUC_∞-arvoon, mikä viittaa sen olevan heikko CYP2E1:n induktori. Nitisinoni ei estä CYP2D6-entsyymiä, koska nitisinonin antamisella ei ollut vaikutusta metoprololin AUC_∞-arvoon. Furosemidin AUC_∞-arvo nousi 1,7-kertaiseksi, mikä viittaa OAT1/OAT3-proteiinin heikkoon estämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

In vitro -tutkimusten perusteella nitisinoni ei todennäköisesti estä CYP1A2-, 2C19- tai 3A4-välitteistä metaboliaa eikä todennäköisesti indusoi CYP1A2-, 2B6- tai 3A4/5-proteiineja. Nitisinoni ei todennäköisesti estä P-gp-, BCRP- tai OCT2-välitteistä kuljetusta. Hoitotilanteessa saavutettu nitisinonin pitoisuus plasmassa ei todennäköisesti estä OATP1B1-, OATP1B3-välitteistä kuljetusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nitisinoni on osoittanut alkio-sikiötoksisuutta hiirillä ja kaneilla kliinisesti relevanteilla annostasoilla. Kaneilla nitisinoni aiheutti annokseen liittyvää epämuodostumien (napatyryä ja vatsahalkio) lisääntymistä, kun annos oli vähintään 2,5-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen (2 mg/kg/vrk).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa hiirillä poikasten elossaolo heikentyi ja poikasten kasvu hidastui vieroitusajana tilastollisesti merkitsevästi annoksen ollessa ennen syntymää 125-kertainen ja syntymän jälkeen 25-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen. Negatiivinen vaikutus poikasten elossaoloon alkoi suuntauksenomaisesti annoksesta 5 mg/kg/vrk. Rotilla altistus maidon kautta aiheutti poikasten keskipainon laskua ja sarveiskalvolecioita.

In vitro -tutkimuksissa ei havaittu mutageenista vaikutusta, mutta heikko klastogeeninen vaikutus havaittiin. Genotoksisuudesta ei saatu näyttöä *in vivo* (hiiren pikkutumakoe ja hiiren maksan odottamatonta DNA-synteesiä koskeva koe). Nitisinoni ei osoittautunut karsinogeeniseksi 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä (TgrasH2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovan kapselin sisältö
Tärkkelys, esigelatinoitu
Steariinihappo

Kapselin kuori
Gelatiini
Titaanidioksidi (E 171)

Painomuste
Sellakka
Propyleeniglykoli
Indigotiini (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-muovista valmistettu muovipurkki, jossa on PP-muovista valmistettu turvakorkki, sisältää 60 kovaa kapselia. Jokainen pakkaus sisältää yhden muovipurkin.

OPA/Alu/PVC - Alu läpipainopakkaus. Jokainen pakkaus sisältää 60 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai jätemateriaalit tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 43143 (2 mg)
MTnr: 43144 (20 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäisen myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.06.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimea verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nítisinone Dipharma 2 mg hårda kapslar
Nítisinone Dipharma 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 2 mg nítisinon.
Varje kapsel innehåller 20 mg nítisinon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Vita, ogenomskinliga kapslar (kapselstorlek 3, längd 15,9 mm) märkta "företagslogotyp" på locket och "2" på kapselns kropp i mörkblått bläck.

Vita, ogenomskinliga kapslar (kapselstorlek 2, längd 18,0 mm) märkta "företagslogotyp" på locket och "20" på kapselns kropp i mörkblått bläck.

Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1)

Nítisinone Dipharma är avsett för behandling av vuxna och pediatrika (i alla åldersspann) patienter med bekräftad diagnos på hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) i kombination med restriktivt intag av tyrosin och fenylalanin.

Alkaptonuri (AKU)

Nítisinone Dipharma är avsett för behandling av vuxna patienter med alkaptonuri (AKU).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

HT-1:

Behandling med nítisinon ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av HT-1-patienter.

Behandling av alla genotyper av sjukdomen ska inledas så tidigt som möjligt för att överlevnaden ska öka och komplikationer såsom leversvikt, levercancer och njursjukdom undvikas. Som komplement till nítisinonbehandlingen krävs en fenylalanin- och tyrosinfattig diet som ska övervakas genom kontroll av *aminosyror* i plasma (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Startdos vid HT-1

Den rekommenderade initiala dagliga dosen i barn- och vuxenpopulationen är 1 mg/kg kroppsvikt administrerat oralt. Dosen nítisinon ska justeras individuellt. Dosering en gång dagligen rekommenderas. På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den

totala dygnsdosen delas upp på två dagliga administreringar till denna patientpopulation.

Dosjustering vid HT-1

Vid regelbunden övervakning är det lämpligt att kontrollera urinsuccinylaceton, ta leverfunktionsprover och kontrollera alfa-fetoproteinnivåer (se avsnitt 4.4). Om succinylaceton fortfarande kan spåras i urin en månad efter påbörjad nitisonbehandling ska dosen nitison ökas till 1,5 mg/kg kroppsvikt/dag. En dos på 2 mg/kg kroppsvikt/dag kan behövas baserat på bedömning av alla biokemiska parametrar. Den dosen ska betraktas som den maximala dosen för alla patienter.

Om det biokemiska svaret är tillfredsställande, ska dosen endast justeras efter ökning av kroppsvikt.

Förutom de ovan nämnda testerna kan det vara nödvändigt, vid inledning av behandling, efter byte från dosering två gånger dagligen till en gång dagligen eller om försämring inträffar, att närmare följa alla tillgängliga biokemiska parametrar (dvs. succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin och erythrocytoporfobilinogen (PBG)-syntasaktivitet).

AKU:

Behandling med nitison ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av AKU-patienter.

Den rekommenderade dosen för den vuxna AKU-populationen är 10 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Det finns inga särskilda dosrekommendationer för äldre patienter eller för patienter med njur- eller leverdysfunktion.

Pediatrik population

HT-1: Dosrekommendationen i mg/kg kroppsvikt är samma för barn och vuxna.

På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga administreringar till denna patientpopulation.

AKU: Säkerhet och effekt för Nitisonone Dipharma för barn i åldern 0 till 18 år med AKU har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kapseln kan öppnas och innehållet hällas ut i en liten mängd vatten eller dietprodukt i flytande form, omedelbart före intag.

Nitison finns också som en 4 mg/ml oral suspension för pediatrika patienter som har svårt att svälja kapslar.

Det rekommenderas att om nitison ges tillsammans med föda vid behandlingens början ska denna regim fortsätta rutinmässigt, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Mödrar som behandlas med nitison får inte amma (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Regelbundna kontroller bör göras var 6:e månad. Vid biverkningar rekommenderas tätare kontroller.

Kontroll av tyrosinnivåer i plasma

Det rekommenderas att en ögonundersökning med spaltlampa utförs innan behandlingen med nitison

inleds och därefter regelbundet minst en gång om året. En patient som uppvisar synbesvär vid behandling med nitisinon ska omedelbart undersökas av oftalmolog.

HT-1: Det ska fastställas att patienten följer sin diet och tyrosinkoncentrationen i plasma ska mätas. En mer tyrosin- och fenytylaninfattig diet ska tillämpas om tyrosinhalten i plasma är högre än 500 mikromol/l. Det rekommenderas inte att tyrosinkoncentrationen i plasma sänks genom minskning eller utsättning av nitisinon, eftersom den metabola defekten kan leda till försämring av patientens kliniska tillstånd.

AKU: Hos patienter som utvecklar keratopatii ska tyrosinnivån i plasma övervakas. En tyrosin- och fenytylaninfattig diet ska tillämpas för att hålla tyrosinnivån i plasma under 500 mikromol/l. Dessutom ska nitisinon tillfälligt sättas ut och kan sättas in på nytt när symtomen har försvunnit.

Leverkontroll

HT-1: Leverns funktion ska kontrolleras regelbundet med hjälp av leverfunktionsprover och avbildning av levern. Det rekommenderas också att koncentrationen alfa-fetoprotein i serum övervakas. En ökning av koncentrationen alfa-fetoprotein i serum kan vara ett tecken på otillräcklig behandling. Patienter med stigande alfa-fetoproteinvärden eller tecken på knutor i levern ska alltid undersökas med avseende på levermalignitet.

Övervakning av blodplättar och vita blodkroppar (WBC)

Det rekommenderas att antalet blodplättar och vita blodkroppar kontrolleras regelbundet för både HT-1- och AKU-patienter, eftersom enstaka fall av reversibel trombocytopeni och leukocytopeni har observerats vid klinisk utvärdering av HT-1.

Samtidig användning med andra läkemedel

Nitisinon är en måttlig hämmare av CYP 2C9. Nitisinonbehandling kan därför leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som främst metaboliseras via CYP 2C9. Nitisinonbehandlade patienter som samtidigt behandlas med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP 2C9, t.ex. warfarin och fenytoin, ska kontrolleras noga. Dosjustering av dessa samtidigt administrerade läkemedel kan behövas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nitisinon metaboliseras *in vitro* av CYP 3A4 och dosjustering kan därför krävas när nitisinon administreras samtidigt med hämmare eller inducerare av detta enzym.

Baserat på data från en klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon vid steady-state är nitisinon en måttlig hämmare av CYP 2C9 (2,3-faldig ökning av AUC för tolbutamid) och därför kan nitisinonbehandling leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som främst metaboliseras via CYP 2C9 (se avsnitt 4.4).

Nitisinon är en svag inducerare av CYP 2E1 (30 % minskning av AUC för klorzoxazon) och en svag hämmare av OAT1 och OAT3 (1,7-faldig ökning av AUC för furosemid), men nitisinon hämmade inte CYP 2D6 (se avsnitt 5.2).

Inga formella studier av interaktioner med föda har utförts med Nitisinone Dipharma hårda kapslar, men nitisinon har administrerats tillsammans med föda vid framtagning av effektivitets- och säkerhetsdata. Det rekommenderas därför att om nitisinon i form av Nitisinone Dipharma hårda kapslar ges tillsammans med föda vid behandlingens början ska denna regim fortsätta rutinmässigt, se avsnitt 4.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av nitisinon i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Nitisinone Dipharma ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan

behandlas med nitison. Nitison passerar placenta hos människa.

Amning

Det är okänt huruvida nitison utsöndras i bröstmjölk hos människa. Djurstudier har uppvisat ogynnsamma postnatale effekter via exponering för nitison i mjölk. Mödrar som behandlas med nitison får därför inte amma eftersom eventuell risk för det ammade barnet inte kan uteslutas (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om nitison påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nitisonen Dipharma har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i ögat (se avsnitt 4.8) kan påverka synen. Om synen påverkas ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Genom sitt verknings sätt ökar nitison tyrosinnivåer hos alla patienter som behandlas med nitison. Ögonrelaterade biverkningar, t.ex. konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet och ögonsmärta, förknippade med förhöjda tyrosinnivåer är därför vanliga hos både HT-1- och AKU-patienter. Andra vanliga biverkningar i HT-1-populationen omfattar trombocytopeni, leukocytopeni och granulocytopeni. Dermatitis exfoliativa kan inträffa men det är mindre vanligt.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som anges nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem och absolut frekvens baseras på uppgifter från en klinisk prövning hos patienter med HT-1 och AKU och användning vid HT-1 efter marknads godkännande. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens vid HT-1	Frekvens vid AKU ¹	Biverkning
Infektioner och infestationer		Vanliga	Bronkit, pneumoni
Blodet och lymfsystemet	Vanliga		Trombocytopeni, leukocytopeni, granulocytopeni
	Mindre vanliga		Leukocytos
Ögon	Vanliga		Konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet
		Mycket vanliga ²	Keratopati
		Mycket vanliga ²	Ögonsmärta
	Mindre vanliga		Blefarit
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga		Dermatitis exfoliativa, erytematösa hudutslag,
	Mindre vanliga	Vanliga	Pruritus, hudutslag

Undersökningar	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Förhöjda tyrosinnivåer
----------------	----------------	----------------	------------------------

¹Frekvensen är baserad på en klinisk studie av AKU.

²Förhöjda tyrosinnivåer är förknippade med ögonrelaterade biverkningar. Ingen minskning av tyrosin eller fenylalanin i dieten tillämpades hos patienter i AKU-studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nitisonbehandling leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda nivåer av tyrosin har förknippats med ögonrelaterade biverkningar, t.ex. hornhinneopacitet och hyperkeratotiska lesioner hos HT-1- och AKU-patienter. Minskning av tyrosin och fenylalanin i dieten bör begränsa toxiciteten som är förknippad med denna typ av tyrosinemi genom att minska tyrosinnivåerna (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier av HT-1 var granulocytopeni endast allvarlig i mindre vanliga fall ($<0,5 \times 10^9/l$) och inte förknippad med infektioner. Biverkningar som berör MedDRAs organsystem "blodet och lymfsystemet" försvann vid fortsatt behandling med nitison.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för HT-1 är huvudsakligen baserad på den pediatrika populationen eftersom behandling med nitison bör påbörjas så snart som diagnosen för hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) har fastställts.

Uppgifter från klinisk studie och efter marknadsgodkännande påvisar inga indikationer på att säkerhetsprofilen är annorlunda för olika underuppsättningar av den pediatrika populationen eller annorlunda jämfört med säkerhetsprofilen för vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktligt intag av nitison av personer som håller normal diet utan begränsning av tyrosin och fenylalanin leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda tyrosinnivåer har förknippats med toxicitet i ögon, hud och nervsystem. Restriktion av tyrosin och fenylalanin i dieten bör begränsa toxiciteten som bedöms uppstå i samband med denna typ av tyrosinemi. Information om specifik behandling vid överdosering saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX04.

Verkningsmekanism

Nitison är en kompetitiv hämmare av 4-hydroxifenylpyruvatdioxygenas, det andra steget i tyrosinmetabolismen. Genom hämning av tyrosinets normala katabolism hos patienter med HT-1 och AKU, förhindrar nitison ansamling av skadliga metaboliter nedströms för 4-hydroxifenylpyruvatdioxygenas.

Den biokemiska defekten vid HT-1 är en brist på fumarylacetoacetathydrolas som är det slutliga enzymet i tyrosinets katabolism. Nitison förhindrar ansamling av de toxiska intermediaten

maleylacetoacetat och fumarylacetoacetat. Dessa intermediat till de toxiska metaboliterna succinylaceton och succinylacetoacetat. Succinylaceton hämmar porfyrinsyntesen vilket leder till ackumulering av 5-aminolevulinat.

Den biokemiska defekten vid AKU är en brist på homogentisat-1,2 dioxygenas, det tredje enzymet i tyrosinets katabolism. Nitisonon förhindrar ansamling av den skadliga metaboliten homogentisinsyra (HGA) vilket annars leder till okronos i leder och brosk och därmed utveckling av sjukdomens kliniska manifestationer.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med HT-1 leder nitisononbehandling till normaliserad porfyrinmetabolism med normal erytrocyt-porfobilinogensyntasaktivitet och 5-aminolevulinat i urin, minskad urinutsöndring av succinylaceton, ökad tyrosinkoncentration i plasma och ökad urinutsöndring av fenolsyror. Data från en klinisk prövning visar att hos fler än 90% av patienterna normaliserades succinylaceton i urin under den första behandlingsveckan. Succinylaceton ska inte kunna detekteras i urin eller plasma när nitisonondosen har justerats korrekt.

Hos patienter med AKU minskar nitisononbehandling ansamling av HGA. Tillgängliga data från en klinisk studie visar en 99,7 % minskning av HGA i urin och en 98,8 % minskning av HGA i serum efter nitisononbehandling jämfört med obehandlade kontrollpatienter efter 12 månaders behandling.

Klinisk effekt och säkerhet vid HT-1

Den kliniska studien var öppen och okontrollerad. Doseringsfrekvensen i studien var två gånger dagligen. Sannolikhet för överlevnad efter 2, 4 och 6 års behandling med nitisonon sammanfattas i nedanstående tabell.

NTBC-studie(N=250)			
Ålder vid behandlingsstart	2 år	4 år	6 år
≤ 2 månader	93 %	93 %	93 %
≤ 6 månader	93 %	93 %	93 %
> 6 månader	96 %	95 %	95 %
Totalt	94 %	94 %	94 %

Data från en studie som använts som en historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) visade följande överlevnadssannolikhet.

Ålder för debut av symtom	1 år	2 år
< 2 månader	38 %	29 %
> 2-6 månader	74 %	74 %
> 6 månader	96 %	96 %

Behandling med nitisonon visade sig också leda till minskad risk för utveckling av hepatocellulärt karcinom i jämförelse med historiska data om behandling med enbart dietrestriktioner. Tidigt inledande av behandlingen resulterade i ytterligare minskad risk för utveckling av hepatocellulärt karcinom (HCC).

Sannolikheten år 2, 4 och 6 för ingen förekomst av HCC under nitisononbehandling för patienter i åldern 24 månader eller yngre i början av behandlingen och för patienter äldre än 24 månader i början av behandlingen visas i nedanstående tabell:

NTBC-studie (N=250)							
	Antal patienter vid				Sannolikhet för ingen HCC (95 % konfidensintervall) vid		
	start	2 år	4 år	6 år	2 år	4 år	6 år
Alla patienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)

Startålder ≤ 24 månader	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startålder > 24 månader	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I en internationell undersökning av patienter med HT-1 som endast fick behandling med kostrestriktioner, sågs att HCC hade diagnostiserats hos 18 % av alla patienter i åldern 2 år och äldre.

En studie utfördes med 19 patienter med HT-1 för att utvärdera farmakokinetik, effekt och säkerhet vid dosering en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i biverkningar eller andra säkerhetsbedömningar mellan dosering en gång dagligen och två gånger dagligen förekom. Ingen patient hade spårbara nivåer av succinylaceton (SA) i slutet av perioden med behandling en gång dagligen. Studien indikerar att administrering en gång dagligen är säkert och har effekt hos patienter i alla åldrar. Data är dock begränsade hos patienter med kroppsvikt <20 kg.

Klinisk effekt och säkerhet vid AKU

Effekt och säkerhet för 10 mg nitisinon en gång dagligen för behandling av vuxna patienter med AKU har demonstrerats i en randomiserad, utvärderarblindad, 48-månaders parallellgruppsstudie med en icke-behandlad kontrollgrupp hos 138 patienter (69 behandlade med nitisinon). Det primära effektmåttet var effekten på HGA-nivåer i urin. En 99,7 % minskning efter nitisinonbehandling jämfört med obehandlade kontrollpatienter sågs efter 12 månader. Behandling med nitisinon visades ha en statistiskt signifikant positiv effekt på cAKUSSI, ögonpigmentering, öronpigmentering, osteopeni i höften och antal spinala regioner med smärta jämfört med den obehandlade kontrollen. cAKUSSI är en sammansatt poäng omfattande ögon- och öronpigmentering, njur- och prostatastenar, aortastenos, osteopeni, benfrakturer, sen-/ligament-/muskelrupturer, kyfos, skolios, ledplastik och andra manifestationer av AKU. De sänkta HGA-nivåerna hos nitisinonbehandlade patienter resulterade därmed i en nedsatt okronotisk process och färre kliniska manifestationer vilket stödjer en reducerad sjukdomsprogression.

Okulära händelser såsom keratopati och ögonsmärta, infektioner, huvudvärk och viktökning rapporterades med en högre incidens hos nitisinonbehandlade jämfört med obehandlade patienter. Keratopati ledde till tillfällig eller permanent utsättning hos 14 % av nitisinonbehandlade patienter men var reversibel efter utsättning av nitisinon.

Det finns inga data tillgängliga för patienter > 70 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Formella studier av absorption, distribution, metabolism och eliminering har inte utförts med nitisinon. Efter administrering av en enkeldos nitisinonkapslar (1 mg/kg kroppsvikt) till 10 friska, manliga försökspersoner var nitisinons terminala halveringstid (medianvärde) i plasma 54 timmar (intervall från 39 till 86 timmar). En farmakokinetisk populationsanalys har utförts på en grupp med 207 HT-1-patienter. Clearance och halveringstid fastställdes till 0,0956 l/kg kroppsvikt/dag respektive 52,1 timmar.

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa och cDNA-uttryckta P450-enzymen har uppvisat begränsad CYP 3A4-medierad metabolism.

Baserat på data från en klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon vid steady-state orsakade nitisinon en 2,3-faldig ökning av AUC_{∞} för CYP 2C9-substratet tolbutamid, vilket tyder på en måttlig hämning av CYP 2C9. Nitisinon orsakade en minskning av AUC_{∞} för klorzoxazon med cirka 30 %, vilket tyder på en svag induktion av CYP 2E1. Nitisinon hämmar inte CYP 2D6 eftersom AUC_{∞} för metoprolol inte påverkades av administrering av nitisinon. AUC_{∞} för furosemid ökade 1,7-faldigt, vilket tyder på en svag hämning av OAT1/OAT3 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Baserat på studier *in vitro* väntar man sig inte att nitision hämmar metabolism medierad av CYP 1A2, 2C19 eller 3A4 eller inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitision förväntas inte hämma transport medierad av P-gp, BCRP eller OCT2. Den plasmakoncentration av nitision som uppnås vid klinisk användning förväntas inte hämma transport medierad av OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nitision har uppvisat embryo-fetal toxicitet hos mus och kanin vid kliniskt relevanta dosnivåer. Hos kanin framkallade nitision en dosrelaterad ökning av missbildningar (navelbräck och gastrochisis) vid en dos 2,5 gånger högre än den rekommenderade, maximala dosen för människa (2 mg/kg kroppsvikt/dag).

Vid en studie av pre- och postnatal utveckling av mus uppvisades statistiskt signifikant minskad överlevnad och tillväxt av avkomman under avvänjningsperioden vid exponeringsnivåer på 125 respektive 25 gånger högre än den rekommenderade, maximala dosen för människa, med en trend mot negativ effekt för avkommans överlevnad som börjar vid en dos på 5 mg/kg/dag. Hos råttor ledde exponering via mjölk till minskad medelvikt och hornhinnelesioner hos avkomman.

Ingen mutagen men svag klastogen aktivitet observerades vid studier *in vitro*. Inga belägg för genotoxicitet *in vivo* (mikrokärntest på mus och oplanerad DNA-syntestest på muslever) uppvisades. Nitision uppvisade ingen karcinogen potential i en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie i genetiskt modifierade möss (TgrasH2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Pregelatiniserad stärkelse
Stearinsyra

Kapselskal

Gelatin
Titandioxid (E 171)

Tryckbläcket

Schellack
Propylenglykol
Indigotin (E 132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk av högdensitetspolyeten och barnskyddande förslutning av polypropen innehållande 60

kapslar.

Varje förpackning innehåller 1 plastburk.

OPA / Alu / PVC - Alu perforerat endosblister. Varje förpackning innehåller 60 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a.d. Lahn

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 43143 (2 mg)

MTnr: 43144 (20 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-05-08

Datum för förnyat godkännande: 2022-07-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.06.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.