

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Nitisinone Dipharma 2 mg hårda kapslar
Nitisinone Dipharma 5 mg hårda kapslar
Nitisinone Dipharma 10 mg hårda kapslar
Nitisinone Dipharma 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 2 mg nitisinon.
Varje hård kapsel innehåller 5 mg nitisinon.
Varje hård kapsel innehåller 10 mg nitisinon.
Varje hård kapsel innehåller 20 mg nitisinon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

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

Vita, ogenomskinliga kapslar (skalstorlek 3, längd 15,9 mm) märkta "företagslogotyp" på locket och "5" på kapselns kropp i mörkblått bläck.

Vita, ogenomskinliga kapslar (skalstorlek 2, längd 18,0 mm) märkta "företagslogotyp" på locket och "10" på kapselns kropp i mörkblått bläck.

Vita, ogenomskinliga kapslar (skalstorlek 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)

Nitisinone 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)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

HT-1:

Behandling med nitisinon 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 nitisinonbehandlingen 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 nitisinon 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 nitisinonbehandling ska dosen nitisinon 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 erytrocytporfobilinogen (PBG)-syntasaktivitet).

AKU:

Behandling med nitisinon 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 Nitisinone 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, äppeljuice, äppelmos, eller dietprodukt i flytande form, inklusive aminosyramodifierad modersmjölksersättning med järn, omedelbart före intag.

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

Det rekommenderas att om nitisinon 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 nitisinon 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 nitisinon 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 fenylalaninfattig diet ska tillämpas om tyrosinhalten i plasma är högre än 500 mikromol/l. Det rekommenderas inte att tyrosinkoncentrationen i plasma sänks genom minskning eller utsättande av nitisinon, eftersom den metabola defekten kan leda till försämring av patientens kliniska tillstånd.

AKU: Hos patienter som utvecklar keratopatier ska tyrosinnivån i plasma övervakas. En tyrosin- och fenylalaninfattig 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 nitisinon. Nitisinon passerar placenta hos människa.

Amning

Det är okänt huruvida nitisinon utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har uppvisat ogynnsamma postnatale effekter via exponering för nitisinon i mjölk. Mödrar som behandlas med nitisinon 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 nitisinon påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nitisinone 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 verkningsätt ökar nitisinon tyrosinnivåer hos alla patienter som behandlas med nitisinon. 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 marknads godkännande 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 via

Läkemedelsverket

Box 26 751 03

Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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

Nitisinon 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 nitisinon 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. Nitisinon 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. Nitisinon 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 nitisinonbehandling 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 nitisinondosen har justerats korrekt.

Hos patienter med AKU minskar nitisinonbehandling 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 nitisinonbehandling 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 nitisinon 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 nitisinon 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 nitisinonbehandling 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-/muskelfraktur, kyfos, skolios, ledplastik och andra manifestationer av AKU. De sänkta HGA-nivåerna hos nitisinonbehandlade patienter resulterade därmed i en nedsatt kronotisk 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-enzymerna 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 nitisinon hämmar metabolism medierad av CYP 1A2, 2C19 eller 3A4 eller inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitisinon förväntas inte hämma transport medierad av P-gp, BCRP eller OCT2. Den plasmakoncentration av nitisinon som uppnås vid klinisk användning förväntas inte hämma transport medierad av OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nitisinon har uppvisat embryo-fetal toxicitet hos mus och kanin vid kliniskt relevanta dosnivåer. Hos kanin framkallade nitisinon 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/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 råttan 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. Nitisinon 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

Indigokarmin aluminiumlack (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

Burk av högdensitetspolyeten och barnskyddande förslutning av polypropen innehållande 60 kapslar.

Varje förpackning innehåller 1 burk.

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

Nitisinone Dipharma 2 mg Hård kapsel: 59100

Nitisinone Dipharma 5 mg Hård kapsel: 57911

Nitisinone Dipharma 10 mg Hård kapsel: 57912

Nitisinone Dipharma 20 mg Hård kapsel: 59101

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 december 2018 (5 mg och 10 mg), 08 maj 2020 (2 mg och 20 mg)

Datum för förnyat godkännande: 13 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-19

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

<http://www.lakemedelsverket.se>