

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitisinone Dipharma 2 mg harde capsules
Nitisinone Dipharma 5 mg harde capsules
Nitisinone Dipharma 10 mg harde capsules
Nitisinone Dipharma 20 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 2 mg nitisinon.
Elke harde capsule bevat 5 mg nitisinon.
Elke harde capsule bevat 10 mg nitisinon.
Elke harde capsule bevat 20 mg nitisinon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Wit-opake capsules (schaalgrootte 3, lengte 15.9 mm) bedrukt met "bedrijfslogo" op de dop en "2" op de behuizing van de capsule in donkerblauwe inkt.

Witte ondoorzichtige capsules (schaalgrootte 3, lengte 15.9 mm) bedrukt met "bedrijfslogo" op de dop en "5" op de behuizing van de capsule in donkerblauwe inkt.

Witte ondoorzichtige capsules (schaalgrootte 2, lengte 18.0 mm) bedrukt met "bedrijfslogo" op de dop en "10" op de behuizing van de capsule in donkerblauwe inkt.

Wit-opake capsules (schaalgrootte 2, lengte 18.0 mm) bedrukt met "bedrijfslogo" op de dop en "20" op de behuizing van de capsule in donkerblauwe inkt.

De capsules bevatten een wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1)

Nitisinone Dipharma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische (in elk leeftijdsbereik) patiënten met bevestigde diagnose van erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) in combinatie met beperking van tyrosine en fenylalanine in de voeding.

Alkaptonurie (AKU)

Nitisinone Dipharma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met alkaptonurie (AKU).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

HT-1:

De nitisinonbehandeling moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met

de behandeling van HT-1 patiënten.

Behandeling van alle genotypes van de ziekte dient zo vroeg mogelijk te worden gestart om de algehele overlevingskans te vergroten en complicaties zoals leverinsufficiëntie, leverkanker en nieraandoeningen te vermijden. Naast de nitisinonbehandeling is een dieet nodig arm aan fenylalanine en tyrosine en dit moet worden gevolgd door de controle van plasma aminozuren (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Startdosering HT-1

De aanbevolen dagelijkse startdosis bij de pediatrische en volwassen populatie is 1 mg/kg lichaamsgewicht die oraal wordt toegediend. De dosis nitisinon dient individueel te worden aangepast. Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

Aanpassen van de dosering HT-1

Tijdens normale monitoring, is het gebruikelijk urine succinylaceton, leverfunctietests en alfa-fetoproteïneniveaus (zie rubriek 4.4) te controleren. Als urine succinylaceton een maand na de aanvang van de nitisinonbehandeling nog steeds wordt waargenomen, moet de nitisinondosis worden verhoogd tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan nodig zijn op basis van de evaluatie van alle biochemische parameters. Deze dosering moet worden beschouwd als de maximale dosering voor alle patiënten.

Als de biochemische reactie bevredigend is, moet de dosering alleen worden aangepast aan het toegenomen lichaamsgewicht.

Tijdens de aanvang van de therapie, na overschakeling van een tweemaaldaagse dosering naar een eenmaaldaagse dosering of als er een verslechtering optreedt, kan het echter naast bovenstaande tests nodig zijn om alle beschikbare biochemische parameters scherp te bewaken (d.w.z. plasma succinylaceton, urine 5-aminolevulinaat (ALA) en erythrocyte porfobilinogeen (PBG)-synthase-activiteit).

AKU:

De nitisinonbehandeling moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van AKU-patiënten.

De aanbevolen dosering in de volwassen AKU-populatie is eenmaal daags 10 mg.

Speciale populaties

Er zijn geen specifieke dosisaanbevelingen voor oudere patiënten of voor patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

Pediatrische patiënten

HT-1: De dosisaanbeveling in mg/kg lichaamsgewicht is hetzelfde voor kinderen en volwassenen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

AKU: De veiligheid en werkzaamheid van Orfadin bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar met AKU zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De capsule mag worden geopend en de inhoud opgelost in een kleine hoeveelheid water, appelsap, appelmoes of in de voorgeschreven dieetvoeding, waaronder aminozuurvoeding met ijzer voor zuigelingen, onmiddellijk voor de inname.

Nitisinone Dipharma is ook verkrijgbaar als een 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik voor pediatrische patiënten die moeilijk capsules kunnen doorslikken.

Aanbevolen wordt dat als de nitisinonbehandeling begonnen is met voedselinname, dit op routinebasis te handhaven, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Moeders die nitisinon nemen moeten geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Klinische en biologische opvolging van de patiënten dient iedere 6 maanden uitgevoerd te worden. In geval van neveneffecten zijn kortere intervallen tussen iedere patiëntenopvolging aanbevolen.

Controle van plasma tyrosineniveaus

Geadviseerd wordt een spleetlamponderzoek van de ogen uit te voeren voor de aanvang van de nitisinonbehandeling en daarna regelmatig, ten minste eenmaal per jaar. Een patiënt die zichtstoornissen vertoont tijdens de behandeling met nitisinon moet onverwijld door een oogarts worden onderzocht.

HT-1: Vastgesteld dient te worden dat de patiënt zich houdt aan zijn/haar dieetvoorschrift en de plasma tyrosine concentratie dient te worden gemeten. Er dient een beperkter tyrosine en fenylalanine dieet te worden voorgeschreven als het plasma tyrosine niveau boven 500 micromol/l ligt. Geadviseerd wordt om de plasma tyrosine concentratie niet te verlagen door vermindering of stopzetting van nitisinon, omdat het metabole defect kan resulteren in een verslechtering van de klinische toestand van de patiënt.

AKU: Bij patiënten die keratopathie ontwikkelen, moeten de plasmatyrosineniveaus worden gecontroleerd. Er dient een dieet met beperkt tyrosine en fenylalanine te worden voorgeschreven om het plasmatyrosineniveau onder de 500 micromol/l te houden. Daarbij moet de behandeling met nitisinon tijdelijk worden stopgezet. Deze mag weer opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen zijn verdwenen.

Controle van de lever

HT-1: De leverfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd via leverfunctietests en lever beeldvorming. Geadviseerd wordt ook de serum alfa-fetoproteïneconcentraties te controleren. Een verhoging van de serum alfa-fetoproteïneconcentratie kan een teken zijn van een inadequate behandeling. Patiënten met toenemende alfa-fetoproteïne of tekenen van knobbeltjes in de lever moeten altijd worden geëvalueerd op hepatische maligniteit.

Controle van bloedplaatjes en witte bloedcellen (WBC)

Geadviseerd wordt om het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen regelmatig te controleren bij zowel HT-1- als AKU-patiënten, omdat enkele gevallen van reversibele trombocytopenie en leukopenie zijn waargenomen tijdens klinische evaluatie van HT-1.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Nitisinon is een matig sterke CYP 2C9-remmer. Daarom kan een behandeling met nitisinon leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP 2C9 worden gemetaboliseerd. Patiënten die met nitisinon worden behandeld en gelijktijdig ook met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die gemetaboliseerd worden via CYP 2C9, zoals warfarine en fenytoïne, moeten zorgvuldig worden gemonitord. Een aanpassing van de dosis van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nitisinon wordt *in vitro* gemetaboliseerd door CYP 3A4 en daarom kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn als nitisinon gelijktijdig wordt toegediend met remmers of activators van dit enzym.

Op basis van gegevens van een klinisch onderzoek naar interacties met 80 mg nitisinon bij *steady state* is nitisinon een matig sterke remmer van CYP 2C9 (2,3-voudige stijging van de AUC van tolbutamide). Daarom kan een behandeling met nitisinon leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP 2C9 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4). Nitisinon is een zwakke inductor van CYP 2E1 (daling met 30% van de AUC van chloorzoxazon) en een zwakke remmer van OAT1 en OAT3 (1,7-voudige stijging van de AUC van furosemide), terwijl nitisinon geen remmende invloed had op CYP 2D6 (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen formele voedselinteracties onderzoeken uitgevoerd met harde capsules Nitisinone Dipharma. Nitisinon is echter gelijktijdig met voedsel toegediend tijdens het vergaren van gegevens over werking en veiligheid. Vandaar dat wij adviseren, dat als de nitisinonbehandeling met harde capsules Nitisinone Dipharma begonnen wordt met voedsel dit wordt voortgezet als gebruikelijke procedure, zie rubriek 4.2.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nitisinon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Nitisinone Dipharma mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nitisinon noodzakelijk maakt. Nitisinon passeert de menselijke placenta.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nitisinon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dierstudies zijn schadelijke postnatale effecten gebleken via blootstelling aan nitisinon in melk. Daarom moeten moeders die nitisinon gebruiken geen borstvoeding geven omdat een risico voor de zuigeling niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een nadelige invloed van nitisinon op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nitisinone Dipharma heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen met betrekking tot de ogen (zie rubriek 4.8) kunnen het gezichtsvermogen beïnvloeden. Als het gezichtsvermogen wordt beïnvloed, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines gebruiken totdat het voorval verdwenen is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Door zijn werkingsmodus verhoogt nitisinon de tyrosineniveaus bij alle met nitisinon behandelde patiënten. Bijwerkingen die verband houden met het oog, zoals oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie en oogpijn, die in verband staan met verhoogde tyrosineniveaus, komen daardoor vaak voor bij zowel HT-1- als AKU-patiënten. Andere vaak voorkomende bijwerkingen in de HT-1-populatie omvatten trombocytopenie, leukopenie en granulocytopenie. Exfoliatieve dermatitis kan soms optreden.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die hieronder worden opgesomd naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en absolute frequentie, zijn gebaseerd op gegevens van een klinisch onderzoek bij patiënten met HT-1 en AKU en het bij HT-1 nadat het medicijn op de markt was gebracht. Frequentie wordt omschreven als zeer vaak

($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie bij HT-1	Frequentie bij AKU ¹	Bijwerking
Infecties en parasitaire		Vaak	Bronchitis, pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak		Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Soms		Leukocytose
Oogaandoeningen	Vaak		Oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie
		Zeer vaak ²	Keratopathie
	Vaak	Zeer vaak ²	Oogpijn
	Soms		Blefaritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms		Exfoliatieve dermatitis, erythemateuze huiduitslag,
	Soms	Vaak	Jeuk, huiduitslag
Onderzoeken	Zeer vaak	Zeer vaak	Verhoogde tyrosineniveaus

¹De frequentie is gebaseerd op één klinisch onderzoek bij AKU.

²Verhoogde tyrosineniveaus worden in verband gebracht met ooggerelateerde bijwerkingen. Patiënten in het AKU-onderzoek volgden geen dieet met beperkt tyrosine en fenylalanine.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een nitisinonbehandeling leidt tot verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde niveaus tyrosine zijn in verband gebracht met ooggerelateerde bijwerkingen, zoals bijv. corneatroebeling en hyperkeratotische laesies bij HT-1- en AKU-patiënten. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het dieet moet de toxiciteit die verband houdt met dit type tyrosinemie door verlaging van de tyrosineniveaus beperken (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken van HT-1 was granulocytopenie alleen in soms voorkomende gevallen ernstig ($< 0,5 \times 10^9/l$) en hield geen verband met infecties. Bijwerkingen die van invloed zijn op de MedDRA-systeem/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' namen tijdens de voortgezette nitisinonbehandeling af.

Pediatrie patiënten

Het veiligheidsprofiel bij HT-1 is hoofdzakelijk gebaseerd op pediatrie patiënten omdat de nitisinonbehandeling gestart moet worden zo gauw de diagnose erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is vastgesteld. Uit klinisch onderzoek en gegevens nadat het middel op de markt was gebracht, blijken er geen indicaties te zijn dat het veiligheidsprofiel verschillend is in de verschillende subgroepen van pediatrie patiënten of verschilt van het veiligheidsprofiel van volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be
Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Accidentele inname van nitisinon door mensen met een normaal voedingspatroon zonder beperking voor tyrosine en fenylalanine, resulteert in verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde tyrosineniveaus zijn in verband gebracht met toxiciteit voor ogen, huid en het zenuwstelsel. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het voedingspatroon moet toxiciteit in verband met dit type tyrosinemie beperken. Er is geen informatie beschikbaar over specifieke behandeling van overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige maagdarmkanaal- en metabolismeproducten, Diverse maagdarmkanaal- en metabolismeproducten. ATC-code: A16A X04.

Werkingsmechanisme

Nitisinon is een competitieve remmer van 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxygenase, de tweede stap in het tyrosinemetabolisme. Door het normale katabolisme van tyrosine in patiënten met HT-1 en AKU te remmen, voorkomt nitisinon de accumulatie van schadelijke downstream metabolieten van 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxygenase.

Het biochemisch defect in HT-1 is een deficiëntie aan fumarylacetoacetaathydrolyase, dat het eindenzym is van de tyrosine katabole weg. Nitisinon voorkomt de accumulatie van de toxische metabolieten maleylacetoacetaat en fumarylacetoacetaat. Deze metabolieten worden anders omgevormd tot de toxische metabolieten succinylaceton en succinylacetoacetaat. Succinylaceton remt de porfyriene synthese weg die leidt tot de accumulatie van 5-aminolevulinaat.

Het biochemisch defect bij AKU is een deficiëntie van homogentisaat-1,2-dioxygenase, het derde enzym van de tyrosine katabole weg. Nitisinon voorkomt de accumulatie van de schadelijke metaboliet homogentisinezuur (HGA), dat anders leidt tot ochronosis van gewrichten en kraakbeen en daardoor tot de ontwikkeling van de klinische kenmerken van de aandoening.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met HT-1 leidt nitisinonbehandeling tot genormaliseerd porfyriene metabolisme met normale erythrocyt porfobilinogeensynthase-activiteit en urine 5-aminolevulinaat, verminderde urine uitscheiding van succinylaceton, verhoogde plasma tyrosineconcentratie en verhoogde urine uitscheiding van fenolzuren. Beschikbare gegevens van een klinisch onderzoek geven aan dat in meer dan 90% van de patiënten urine succinylaceton werd genormaliseerd tijdens de eerste week van behandeling. Succinylaceton mag niet detecteerbaar zijn in urine of plasma als de nitisinon dosis op de juiste wijze is ingesteld.

Bij patiënten met AKU vermindert nitisinonbehandeling de accumulatie van HGA. Beschikbare gegevens afkomstig van een klinisch onderzoek tonen een reductie van 99,7% van HGA in de urine en een reductie van 98,8% van HGA in serum na nitisinonbehandeling in vergelijking met niet-behandelde controlepatiënten na 12 maanden behandeling.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij HT-1

Het klinische onderzoek was een *open-label* onderzoek zonder controlegroep. De frequentie van dosering tijdens het onderzoek was tweemaal daags. De overlevingskans na een behandeling van 2, 4 en 6 jaar met nitisinon wordt in de tabel hieronder samengevat.

NTBC-onderzoek (N=250)			
Leeftijd bij aanvang van de behandeling	2 jaar	4 jaar	6 jaar
≤ 2 maanden	93%	93%	93%

≤ 6 maanden	93%	93%	93%
> 6 maanden	96%	95%	95%
Totaal	94%	94%	94%

Uit de gegevens van een onderzoek dat als historisch controle-onderzoek werd gebruikt (van Spronsen *et al.*, 1994), is de volgende overlevingskans aangetoond.

Leeftijd wanneer de symptomen voor het eerst optraden	1 jaar	2 jaar
< 2 maanden	38%	29%
> 2-6 maanden	74%	74%
> 6 maanden	96%	96%

Men constateerde dat behandeling met nitisinon resulteerde in een verminderd risico op het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom vergeleken met historische gegevens over behandeling met alleen dieetbeperking. Geconstateerd werd dat een vroege start van de behandeling een verdere risicoverlaging opleverde voor het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom.

De waarschijnlijkheid dat na 2, 4 en 6 jaar geen HCC optreedt tijdens behandeling met nitisinon voor patiënten die bij aanvang van de behandeling 24 maanden of jonger zijn en voor diegenen die bij aanvang van de behandeling ouder zijn dan 24 maanden, wordt in de tabel hieronder gegeven:

NTBC-onderzoek (N=250)							
	Aantal patiënten				Waarschijnlijkheid dat HCC niet optreedt (95% betrouwbaarheidsinterval)		
	Bij aanvang	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar
Alle patiënten	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Leeftijd bij aanvang ≤ 24 maanden	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Leeftijd bij aanvang > 24 maanden	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In een internationale enquête bij patiënten met HT-1 die in behandeling zijn met alleen dieetbeperking werd geconstateerd dat HCC werd gediagnosticeerd bij 18% van alle patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Bij 19 patiënten met HT-1 werd een onderzoek uitgevoerd ter evaluatie van de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van eenmaaldaagse dosering vergeleken met tweemaaldaagse dosering. Er waren geen klinisch belangrijke verschillen in bijwerkingen of andere veiligheidsevaluaties tussen eenmaaldaagse en tweemaaldaagse dosering. Geen enkele patiënt had detecteerbare waarden voor succinylaceton (SA) aan het einde van de eenmaaldaagse behandelingsperiode. Het onderzoek duidt erop dat eenmaaldaagse toediening veilig en doeltreffend is voor patiënten van alle leeftijden. Gegevens zijn echter beperkt bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij AKU

De werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daags 10 mg nitisinon ter behandeling van volwassen patiënten met AKU zijn aangetoond in een 48 maanden durend, gerandomiseerd, onderzoekergeblindeerd, met niet-behandelde patiënten gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen bij 138 patiënten (69 behandeld met nitisinon). Het primaire eindpunt was het effect op urinespiegels van HGA; na 12 maanden nitisinonbehandeling werd een reductie van 99,7% gezien vergeleken met niet-behandelde controlepatiënten. Behandeling met nitisinon bleek een statistisch significant positief effect te hebben op cAKUSSI, oogpigmentatie, oorpigmentatie, osteopenie van de heup en aantal ruggenmerggebieden met pijn vergeleken met de niet-behandelde controlegroep. cAKUSSI is een samengestelde score waarin oog- en oorpigmentatie, nier- en prostaatstenen, aortastenoze, osteopenie, botfracturen, pees-/ligament-/spierrupturen, kyfose, scoliose, gewrichts vervangingen en andere manifestaties van AKU zijn opgenomen. De verlaagde HGA-spiegels bij met nitisinon behandelde patiënten resulteerden dus in een reductie van het ochronitische proces en verminderden de klinische manifestaties, wat een verminderde ziekteprogressie ondersteunt.

Ooggerelateerde bijwerkingen, zoals keratopathie en oogpijn, infecties, hoofdpijn en gewichtstoename werden met een hogere incidentie gemeld bij met nitisinon behandelde patiënten dan bij niet-behandelde patiënten. Keratopathie leidde tot tijdelijke of permanente staking van de behandeling bij 14% van de met nitisinon behandelde patiënten, maar was reversibel na stopzetting van nitisinon.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten > 70 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen formele onderzoeken naar absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie verricht met nitisinon. Na toediening van een enkele dosis nitisinon capsules (1 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 gezonde mannelijke vrijwilligers was de uiteindelijke halfwaardetijd (mediaan) van nitisinon in plasma 54 uur (lopend van 39 tot 86 uur). Een populatiefarmacokinetische analyse is uitgevoerd op een groep van 207 HT-1 patiënten. De klaring en halfwaardetijd werden bepaald op respectievelijk 0,0956 l/kg lichaamsgewicht/dag en 52,1 uur.

In vitro onderzoeken met menselijke levermicrosomen en cDNA in P450 enzymen hebben een beperkte invloed op de stofwisseling van CYP 3A4 te zien gegeven.

Op basis van gegevens van een klinisch onderzoek naar interacties met 80 mg nitisinon bij *steady state* veroorzaakte nitisinon een 2,3-voudige stijging van de AUC_{∞} van het CYP 2C9-substraat tolbutamide, wat duidt op een matig sterke remming van CYP 2C9. Nitisinon veroorzaakte een daling met ongeveer 30% van de AUC_{∞} van chloorzoxazon, wat duidt op een zwakke inductie van CYP 2E1.

Nitisinon heeft geen remmende invloed op CYP 2D6, aangezien de toediening van nitisinon geen invloed had op de AUC_{∞} van metoprolol. De AUC_{∞} van furosemide was gestegen met een factor 1,7, wat duidt op een zwakke remming van OAT1/OAT3 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op de stofwisseling die gemedieerd wordt door CYP 1A2, 2C19 of 3A4 of een inducerende invloed heeft op CYP 1A2, 2B6 of 3A4/5. Het wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op transport dat gemedieerd wordt door P-gp, BCRP of OCT2. De plasmaconcentratie van nitisinon die in een klinische situatie wordt bereikt, heeft naar verwachting geen remmende invloed op transport dat gemedieerd wordt door OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nitisinon heeft embryofoetale toxiciteit aangetoond bij muis en konijn in klinisch relevante doseringsniveaus. Bij het konijn, gaf nitisinon een dosisgerelateerde toename te zien in misvormingen (hernia umbilicalis en fissura abdominalis) van een doseringsniveau, 2,5-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis (2 mg/kg/dag).

Een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij de muis gaf een statistisch significante verminderde overlevingskans en groei van de jongen te zien tijdens de speenperiode bij doseringsniveaus van respectievelijk 125- en 25-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis, met een trend naar een negatief effect op de overlevingskans van de jongen, dat begint vanaf een dosis van 5 mg/kg/dag. Bij ratten resulteerde blootstelling via melk in een lager gemiddeld gewicht bij de jongen en cornea laesies.

Geen mutagene maar een zwak clastogene activiteit werd waargenomen bij *in vitro* onderzoeken. Er werd geen bewijs gevonden van *in vivo* genotoxiciteit (muis micronucleus analyse en muizenlever ongeplande DNA-syntheseanalyse). In een 26 weken durend carcinogeniciteitsonderzoek bij transgene muizen (TgrasH2) is geen carcinogeen potentieel aangetoond voor nitisinon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de harde capsule

Voorgegelatineerd zetmeel
Stearinezuur

Capsule omhulsel

Gelatine
Titaandioxide (E 171)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HD polyethyleen fles met kindveilige PP dop met 60 capsules. Elke verpakking bevat 1 fles.

OPA / Alu / PVC - Alu geperforeerde eenheidsblisterverpakking. Elke verpakking bevat 60 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nitisinone Dipharma 2 mg harde capsules: BE561333 (fles), BE660635 (blisters)

Nitisinone Dipharma 5 mg harde capsules:BE536497(fles), BE660636 (blisters)
Nitisinone Dipharma 10 mg harde capsules:BE536506 (fles), BE660637 (blisters)
Nitisinone Dipharma 20 mg harde capsules: BE561342 (fles), BE660634 (blisters)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2018 (5 mg en 10 mg), 14 mei 2020 (2 mg en 20 mg)

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 05/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de de website van het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)