

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nitisinone Dipharma 5 mg harde kapsler
Nitisinone Dipharma 10 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 5 mg nitisinon.
Hver kapsel inneholder 10 mg nitisinon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvit, ugjennomsiktig kapsel (skallstørrelse 3, lengde 15.9 mm) påtrykt "fimalogo" på kapseltoppen og "5" på kapselbunnen i mørkeblått blekk.

Hvit, ugjennomsiktig kapsel (skallstørrelse 2, lengde 18.0 mm) påtrykt "fimalogo" på kapseltoppen og "10" på kapselbunnen i mørkeblått blekk.

Kapslene inneholder hvitt til gulhvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hereditær tyrosinemi type-1 (HT-1)

Nitisinone Dipharma er indisert til behandling av voksne og pediatriske (alle aldersgrupper) pasienter med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type-1 (HT-1) i kombinasjon med restriksjon i diett med hensyn på tyrosin- og fenylalanininnhold.

Alkaptonuri (AKU)

Nitisinone Dipharma er indisert til behandling av voksne pasienter med alkaptonuri (AKU).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

HT-1:

Nitisinonbehandling bør innledes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av HT-1-pasienter.

Behandling av alle genotyper av sykdommen bør innledes så tidlig som mulig for å øke generell overlevelse og unngå komplikasjoner som leversvikt, leverkreft og nyresykdom. Ved siden av behandling med nitisinon er en diett uten fenylalanin og tyrosin påkrevd, og bør følges ved å overvåke aminosyrer i plasma (se pkt. 4.4 og 4.8).

Startdose HT-1

Den anbefalte innledende daglige dosen for barn og voksne er 1 mg/kg kroppsvekt administrert oralt. Nitisinondosen bør justeres individuelt. Det anbefales å administrere denne dosen én gang daglig. Det er imidlertid anbefalt å dele den daglige dosen i to administreringer for pasientpopulasjonen med kroppsvekt < 20 kg på grunn av begrensede data fra denne pasientgruppen.

Dosejustering HT-1

Under regelmessig overvåking er det hensiktsmessig å følge med på succinylaceton i urinen, leverfunksjonsprøver og alfaføtoproteinverdier (se pkt. 4.4). Hvis succinylaceton i urinen fortsatt kan påvises én måned etter at behandlingen med nitisinon startet, bør nitisinondosen økes til 1,5 mg/kg kroppsvekt/dag. En dose på 2 mg/kg kroppsvekt/dag kan bli nødvendig på grunnlag av evalueringen av alle biokjemiske parametere. Denne dosen bør anses som maksimaldose for alle pasienter. Ved tilfredsstillende biokjemisk respons bør dosen kun justeres som følge av økning i kroppsvekt.

I tillegg til testene ovenfor kan det, under den innledende behandlingen, etter bytte fra dosering to ganger daglig til én gang daglig, eller ved en forverring, bli nødvendig å overvåke alle tilgjengelige biokjemiske parametere nærmere (for eksempel succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin og erytrocytt porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet

AKU:

Nitisinonbehandling bør innledes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av AKU-pasienter.

Den anbefalte innledende daglige dosen for voksne med AKU er 10 mg én gang daglig.

Spesielle pasientgrupper

Det er ingen spesifikk doseanbefaling for eldre eller for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

HT-1: Doseanbefalingene for mg/kg kroppsvekt er den samme for barn som for voksne.

Det er imidlertid anbefalt å dele den daglige dosen i to administreringer for pasientpopulasjonen med kroppsvekt < 20 kg på grunn av begrensede data fra denne pasientgruppen.

AKU: Sikkerhet og effekt av Nitisinone Dipharma hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kapselen kan åpnes og innholdet løses opp i litt vann eller flytende diettprodukt umiddelbart før inntak.

Nitisinon finnes også som 4 mg/ml mikstur, suspensjon for pediatriske pasienter som har problemer med å svelge kapsler.

Hvis behandlingen med nitisinon startes sammen med mat, må dette opprettholdes på en rutinemessig måte, se pkt. 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som får nitisinon skal ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kontroller bør foretas hver 6. måned, kortere intervaller anbefales dersom det oppstår bivirkninger.

Overvåking av tyrosinnivåer i plasma

Det anbefales å foreta en spaltelampeundersøkelse av øynene før nitisinonbehandlingen innledes innledes og deretter regelmessig, minst én gang i året. En pasient som utvikler øyelidelser under behandling med nitisinon, skal undersøkes omgående av oftalmolog.

HT-1: Det skal bekreftes at pasienten følger det anbefalte diettregime. Tyrosinkonsentrasjonen i plasma bør måles. En mer restriktiv tyrosin- og fenylalanindiett skal implementeres i tilfeller der tyrosinverdien i plasma er høyere enn 500 mikromol/l. Det anbefales ikke å senke

tyrosinkonsentrasjonen i plasma ved å redusere eller seponere nitisinon, siden den metabolske svikten kan resultere i at pasientens kliniske tilstand forverres.

AKU: Hos pasienter som utvikler keratopatier, skal tyrosinnivåer i plasma overvåkes. Et kosthold med begrensninger i tyrosin og fenylalanin skal iverksettes for å holde tyrosinnivåene i plasma under 500 mikromol/l. I tillegg skal nitisinon seponeres midlertidig, men kan reintroduseres når symptomene har opphørt.

Overvåking av lever

HT-1: Leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig med leverfunksjonsprøver og røntgen. Det anbefales også å overvåke alfaføtoproteinkonsentrasjonen i serum. Forhøyet konsentrasjon av alfaføtoprotein i serum kan være et tegn på utilstrekkelig behandling. Pasienter med økende alfaføtoprotein eller tegn på knuter i leveren skal alltid evalueres for ondartet levertilstand.

Overvåking av blodplater og hvite blodceller

Det anbefales å overvåke antall blodplater og hvite blodceller regelmessig hos både HT-1- og AKU-pasienter, da noen få tilfeller med reversibel trombocytopeni og leukopeni ble observert under klinisk evaluering for HT-1.

Samtidig bruk med andre legemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hemmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 2C9. Pasienter behandlet med nitisinon, som får samtidig behandling med legemidler som har en smal terapeutisk indeks og som metaboliseres via CYP 2C9, som warfarin og fenytoin, skal overvåkes nøye. Det kan være nødvendig med en dosejustering av disse samtidig administrerte legemidlene (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nitisinon metaboliseres *in vitro* av CYP 3A4. Dosejustering kan derfor bli nødvendig når nitisinone administreres sammen med hemmere eller induktorer av dette enzymet.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, er nitisinone en moderat hemmer av CYP 2C9 (2,3 ganger økning i AUC av tolbutamid), og derfor kan behandling med nitisinon føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svak induktor av CYP 2E1 (30 % nedgang i AUC av klorzoksazon) og en svak hemmer av OAT1 og OAT3 (1,7 ganger økning i AUC av furosemid). Nitisinon hemmet derimot ikke CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Det er ikke foretatt noen formelle studier med Nitisinone Dipharma harde kapsler på interaksjon med mat. Nitisinon har imidlertid blitt administrert sammen med mat i studiene som genererte data på effekt og sikkerhet. Det anbefales derfor at dersom nitisinonbehandling med Nitisinone Dipharma harde kapsler innledes sammen med mat, skal dette opprettholdes på rutinemessig basis (se pkt. 4.2)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nitisinon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Nitisinone Dipharma skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med nitisinon nødvendig. Nitisinon krysser placenta hos mennesker

Amming

Det er ukjent om nitisinon blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist skadelige postnatale effekter via eksponering for nitisinon i melk. Kvinner som får nitisinon skal derfor ikke amme. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende nitisinon og påvirkning på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nitisinone har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Øyerelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8) kan påvirke synet. Dersom synet påvirkes, skal pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner før bivirkningene har gått over.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

På grunn av virkningsmekanismen til nitisinon, øker tyrosinverdiene hos alle pasienter som behandles med nitisinon. Øyerelaterte bivirkninger, blant annet konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet og øyesmerter, som er relatert til forhøyede tyrosinverdier, er derfor vanlige hos både HT-1- og AKU-pasienter. Andre vanlige bivirkninger hos HT-1-populasjonen er trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitt kan forekomme i sjeldne tilfeller.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er oppført nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og absolutt frekvens, er basert på data fra en kliniske studier hos pasienter med HT-1 og AKU og bruk etter markedsføring ved HT-1. Frekvensene defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organklassesystem	Frekvens ved HT-1	Frekvens ved AKU ¹	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vanlige	Bronkitt, lungebetennelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige		Trombocytopeni, leukopeni,
	Mindre vanlige		Leukocytose
Øyesykdommer	Vanlige		Konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt
		Svært vanlige ²	Keratopati
	Vanlige	Svært vanlige ²	Øyesmerter
	Mindre vanlige		Blefaritt
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige		Eksfoliativ dermatitt,
	Mindre vanlige	Vanlige	Pruritus, utslett
Undersøkelser	Svært vanlige	Svært vanlige	Forhøyede tyrosinverdier

¹Frekvensen er basert på én klinisk studie av AKU.

²Forhøyede tyrosinnivåer er forbundet med øyerelaterte bivirkninger. Pasienter i AKU-studien hadde ikke kosthold med begrensninger av tyrosin og fenylalamin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nitisinonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier. Forhøyede verdier av tyrosin har vært forbundet med øyerelaterte bivirkninger, blant annet uklare hornhinner og hyperkeratotiske lesjoner hos HT-1- og AKU-pasienter. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi, ved at tyrosinverdiene reduseres (se pkt. 4.4). Kliniske studier av HT-1

viste at granulocytopeni var alvorlig ($< 0,5 \times 10^9/l$) kun i sjeldne tilfeller og ikke forbundet med infeksjoner. Bivirkninger i forbindelse med "Sykdommer i blod og lymfatiske organer" under MedDRA-organklasser systemet avtok ved fortsatt behandling med nitisinon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen ved HT-1 er hovedsakelig basert på den pediatrike populasjonen siden behandling med nitisinon bør startes så snart diagnosen på arvelig tyrosinemi type 1 (HT-1) er bekreftet. Fra kliniske studier og data etter markedsføring er det ingen indikasjoner på at sikkerhetsprofilen er forskjellig i ulike undergrupper av den pediatrike populasjonen eller forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Utsiktet inntak av nitisinon av individer som inntar normale dietter uten restriksjon av tyrosin og fenylalanin, vil resultere i høyere tyrosinverdier.

Forhøyede tyrosinverdier har vært forbundet med toksisitet for øyne, hud og nervesystemet. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi. Det foreligger ingen informasjon om spesifikk behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X04

Virkningsmekanisme

Nitisinon er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase, det andre trinnet i tyrosinmetabolisering. Ved å hemme den normale katabolismen av tyrosin hos pasienter med HT-1, og AKU vil nitisinon forhindre oppsamlingen av skadelige metabolitter nedstrøms av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase.

Den biokjemiske defekt i hereditær tyrosinemi type 1 (HT-1) er en mangel på fumarylacetoacethydrolase, som er sluttenzymet i tyrosinets katabolske vei. Nitisinon forhindrer oppsamlingen av de toksiske mellomproduktene maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Disse mellomproduktene vil ellers bli omdannet til de toksiske metabolittene succinylaceton og succinylacetonacetat. Succinylaceton hemmer synteseveien til porfyrin og fører til oppsamling av 5-aminolevulinat.

Den biokjemiske defekten ved AKU er mangel på homogentisat 1,2-dioksygenase, det tredje enzymet i tyrosinets katabolske bane. Nitisinon forhindrer oppsamlingen av den skadelige metabolitten homogentisinsyre (HGA), som ellers fører til okronose i ledd og brusk, og dermed utvikling av sykdommens kliniske kjennetegn.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med HT-1 fører nitisinonbehandling til normalisert metabolisme av porfyrin med normal erytrocytt porfobilinogensyntaseaktivitet og 5-aminolevulinat i urinen, nedsatt utskilling av succinylaceton i urinen, økt tyrosinkonsentrasjon i plasma og økt utskilling av fenolsyrer i urinen. Tilgjengelige data fra en klinisk studie indikerer at hos mer enn 90 % av pasientene var succinylaceton i urinen normalisert i løpet av første uke med behandling. Succinylaceton skal ikke være påviselig i urin eller plasma når nitisinondosen er riktig tilpasset.

Hos pasienter med AKU reduserer nitisinonbehandling oppsamlingen av HGA. Tilgjengelige data fra en klinisk studie viser en 99,7 % reduksjon av HGA i urin, og en 98,8 % reduksjon av HGA i serum etter nitisinonbehandling, sammenlignet med ubehandlede kontrollpasienter etter 12 måneder med behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet ved HT-1

Den kliniske studien var åpen og uten kontrollgruppe. Doseringsfrekvensen i studien var to ganger daglig. Sannsynlig overlevelse etter 2, 4 og 6 års behandling med nitisinon er sammenfattet i tabellen nedenfor.

NTBC-studie (N=250)			
Alder ved starten av behandling	2 år	4 år	6 år
≤ 2 måneder	93 %	93 %	93 %
≤ 6 måneder	93 %	93 %	93 %
> 6 måneder	96 %	95 %	95 %
Totalt	94 %	94 %	94 %

Data fra en studie brukt som historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sannsynlige overlevelse.

Alder ved starten av symptomer	1 år	2 år
< 2 måneder	38 %	29 %
> 2-6 måneder	74 %	74 %
> 6 måneder	96 %	96 %

Behandling med nitisinon viste seg også å resultere i redusert risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom sammenliknet med historiske data fra behandling med bare diettmessige restriksjoner. Det viste seg at tidlig innledning av behandlingen resulterte i en ytterligere redusert risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom.

I tabellen nedenfor er sannsynligheten angitt for ingen forekomst av hepatocellulært karsinom (HCC) etter 2-, 4- og 6 år under behandling med nitisinon hos pasienter som er i alderen 24 måneder eller yngre ved behandlingsstart, og for de som er eldre enn 24 måneder ved behandlingsstart:

NTBC-studie (N=250)							
	Antall pasienter ved				Sannsynlighet for ingen HCC (95 % konfidensintervall) ved		
	start	2 år	4 år	6 år	2 år	4 år	6 år
Alle pasienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Startalder ≤24 måneder	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startalder >24 måneder	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I en internasjonal studie av pasienter med HT-1 på behandling med kun restriksjon i diett alene, ble det funnet at HCC hadde blitt diagnostisert hos 18 % av alle pasienter i alderen 2 år og over.

Det ble utført en studie for å evaluere PK, effekt og sikkerhet for én daglig dose sammenlignet med to daglige doser hos 19 pasienter med HT-1. Det var ingen klinisk viktige forskjeller i bivirkninger eller andre sikkerhetsvurderinger mellom dosering én gang daglig og dosering to ganger daglig. Ingen pasienter hadde detekterbare nivåer av succinylaceton (SA) på slutten av behandlingsperioden med dosering én gang daglig. Studien indikerer at administrering én gang daglig er sikker og effektiv på tvers av alle

aldersgrupper av pasienter. Det er imidlertid begrenset mengde data fra pasienter med kroppsvekt < 20 kg.

Klinisk effekt og sikkerhet ved AKU

Effekt og sikkerhet ved 10 mg nitisinon én gang daglig hos voksne pasienter med AKU er demonstrert i en 48-måneders randomisert, evaluatorblindet, ikke-behandlingskontrollert, parallellgruppestudie med 138 pasienter (69 behandlet med nitisinon). Det primære endepunktet var effekt på HGA-nivåer i urin; en 99,7 % reduksjon etter nitisinonbehandling sammenlignet med ubehandlede kontrollpasienter ble sett etter 12 måneder. Behandling med nitisinon ble vist å ha en statistisk signifikant positiv effekt på cAKUSSI, øyepigmentering, ørepigmentering, osteopeni i hoften samt antallet med smerter i spinalregioner, sammenlignet med den ubehandlede kontrollgruppen. cAKUSSI er en sammensatt score som inkluderer øye- og ørepigmentering, nyre- og prostatastenose, osteopeni, benbrudd, sene-/leddbånds-/muskelfruptur, kyfose, skoliose, leddutskifting og andre manifestasjoner av AKU. De reduserte HGA-nivåene hos pasienter behandlet med nitisinon førte derfor til en reduksjon i den okronotiske prosessen og reduserte kliniske manifestasjoner, noe som støtter en redusert sykdomsprogresjon.

Øyerelaterte hendelser, som keratopati og øyesmerter, infeksjoner, hodepine og vektøkning ble rapportert med høyere forekomst hos pasienter behandlet med nitisinon enn hos ubehandlede pasienter. Keratopati førte til midlertidig eller permanent seponering hos 14 % av de pasientene behandlet med nitisinon, men var reversibelt da nitisinon ble seponert.

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter >70 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke foretatt noen formelle studier på absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskilling av nitisinon. Etter administrasjon av én enkeltdose nitisinon, kapsler (1 mg/kg kroppsvekt) til 10 friske frivillige menn, var halveringstiden (median) ved endepunktet for nitisinon i plasma 54 timer (fra 39 til 86 timer). En populasjonsfarmakokinetisk analyse er foretatt på en gruppe med 207 HT-1 pasienter. Clearance og halveringstid ble fastsatt til å være henholdsvis 0,0956 l/kg kroppsvekt/dag og 52,1 timer.

In vitro-studier der det ble brukt humane levermikrosomer og cDNA-uttrykte P450-enzymmer, viste begrenset CYP 3A4-mediert metabolisme.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, forårsaket nitisinon en 2,3 ganger økning i AUC_{∞} av CYP 2C9-substratet tolbutamid, noe som tyder på en moderat hemming av CYP 2C9. Nitisinon forårsaket en reduksjon på ca. 30 % i AUC_{∞} av klorozaksazon, noe som tyder på en svak induksjon av CYP 2E1. Nitisinon hemmer ikke CYP 2D6 ettersom AUC_{∞} av metoprolol ikke ble påvirket av administrasjonen av nitisinon. AUC_{∞} av furosemide hadde en økning på 1,7 ganger, noe som tyder på en svak hemming av OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grunnlag av *in vitro*-studier forventes det ikke at nitisinon vil hemme CYP 1A2-, 2C19- eller 3A4-mediert metabolisme, eller indusere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Det forventes ikke at nitisinon vil hemme P-gp-, BCRP- eller OCT2-mediert transport. Det forventes ikke at plasmakonsentrasjonene av nitisinon, som ble oppnådd i et klinisk miljø, vil hemme OATP1B1-, OATP1B3-mediert transport.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nitisinon har vist embryo-føtal toksisitet hos mus og kanin ved klinisk relevante dosenivåer. Hos kanin induserte nitisinon en doserelatert økning i misdannelser (navlebrokk og gastroschise) fra et dosenivå på 2,5 ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose (2 mg/kg/dag).

En pre- og postnatal utviklingsstudie på mus viste statistisk signifikant redusert overlevelse og vekst av unger under avvenningsperioden ved dosenivåer på henholdsvis 125- og 25-ganger høyere enn den

maksimale anbefalte humane dose, med en tendens mot en negativ effekt på overlevelse av unger som startet med en dose på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterte eksponering via melk i redusert gjennomsnittlig vekt av ungene, og hornhinnelesjoner.

Ingen mutagen, men en svak klastogen aktivitet ble observert i *in vitro*-studier. Det var ikke belegg for *in vivo* gentoksisitet (musemikronukleus-prøve og muselever-DNA-prøve). Nitisinon viste ikke karsinogent potensial i en 26-ukers karsinogenitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Stivelse, pregelatinisert

Stearinsyre

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Trykk

Skjellakk

Propylenglykol

Indigotin aluminiumsjø (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Hver eske inneholder én boks med 60 kapsler.

OPA / Alu / PVC – Alu perforert endoseblisterpakning. Hver pakke inneholder 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a.d. Lahn

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 18-12287

10 mg: 18-12288

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. desember 2018

Dato for siste fornyelse: 13.07.2022

10. OPPDATERINGSDATO

16.11.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.