

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nitisinone MDK 2 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 5 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 10 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 2 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 5 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 10 mg nitisinon.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.
Vita, ogenomskinliga kapslar på 15,7 mm märkta med "2 mg" i svart tryck på kapselns förslutning och med "Nitisinone" på kapselns kropp.
Vita, ogenomskinliga kapslar på 15,7 mm märkta med "5 mg" i svart tryck på kapselns förslutning och med "Nitisinone" på kapselns kropp.
Vita, ogenomskinliga kapslar på 15,7 mm märkta med "10 mg" i svart tryck på kapselns förslutning och med "Nitisinone" på kapselns kropp.
Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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).

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 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 erythrocytoporfobilinogen (PBG)-syntasaktivitet).

Särskilda populationer

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

Pediatrik population

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.

Administreringssätt

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

Andra läkemedelsformer finns 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

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. Det ska fastställas att patienten följer sin diet och tyrosinkoncentrationen i plasma ska mätas. En mer tyrosin- och fenyylalaninfattig 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.

Leverkontroll

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, eftersom enstaka fall av reversibel trombocytopeni och leukocytopeni har observerats vid klinisk utvärdering.

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

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 nog. 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 MDK 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 MDK 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 MDK ska inte användas under graviditet såvida inte tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med nitisinon.

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

Nitisinon 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 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. Andra vanliga biverkningar omfattar trombocytopeni, leukocytopeni och granulocytopeni. Dermatit 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 och användning 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 | Biverkning |
|--------------------------------------|----------------|--|
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga | Trombocytopeni, leukocytopeni, granulocytopeni |
| | Mindre vanliga | Leukocytos |
| Ögon | Vanliga | Konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet, ögonsmärta |
| | Mindre vanliga | Blefarit |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga | Dermatit exfoliativa, erytematösa hudutslag, pruritus |
| Undersökningar | Mycket vanliga | Förhöjda tyrosinnivåer |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nitisinonbehandling leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda nivåer av tyrosin har förknippats med ögonrelaterade biverkningar, t.ex. hornhinneopacitet och hyperkeratotiska lesioner. 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 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 nitisinon.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen är huvudsakligen baserad på den pediatrika populationen eftersom behandling med nitisinon 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 [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Oavsiktligt intag av nitisinon 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

Den biokemiska defekten vid hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) är brist på fumarylacetoacetathydrolas som är det slutliga enzymet i tyrosinets katabolism. Nitisinon är en kompetitiv hämmare av 4-hydroxyfenylpyruvatdioxigenas, ett enzym som föregår fumarylacetoacetathydrolas i tyrosinets katabolism. Genom hämning av tyrosinets normala katabolism hos patienter med HT-1, förhindrar nitisinon ansamling av de toxiska intermediaten maleylacetoacetat och fumarylacetoacetat. Hos patienter med HT1 omvandlas dessa intermediat till de toxiska metaboliterna succinylaceton och succinylacetoacetat. Succinylaceton hämmar porfyrynsyntesen vilket leder till ackumulering av 5-aminolevulinat.

Farmakodynamisk effekt

Nitisinonbehandling leder till normaliserad porfyrynmetabolism med normal erythrocyt-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.

Klinisk effekt och säkerhet

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.

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). Farmakokinetisk populationsanalys har utförts på en grupp med 207 HT1-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-enzymmer 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 (navelbråck 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. 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 (majs)

Kapselskal

- Gelatin
- Titandioxid (E 171)

Tryck

- Svart järnoxid (E 172)
- Shellack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

Under hållbarhetstiden får patienten förvara kapslarna vid temperatur upp till 25 °C under en period om 2 månader, efter första öppningen flaskan, efter vilken produkten måste kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk av polyeten med hög täthet med förslutning av polyeten med låg täthet, innehållande 60 kapslar.

Varje kartongförpackning innehåller en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MendeliKABS Europe Limited
The Light Box
111 Power Rd, Unit G.07, Chiswick
London, W4 5PY, Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1217/001
EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Elara Pharmaservices Limited
Iron Farm
7 Grimes Gate, Diseworth
Leicestershire, DE74 2QD
Storbritannien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nitisinone MDK 2 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 5 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 10 mg hårda kapslar
nitisinon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MendeliKABS Europe Limited
The Light Box
111 Power Rd, Unit G.07, Chiswick
London, W4 5PY, Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1217/001
EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Nitisinone MDK 2 mg
Nitisinone MDK 5 mg
Nitisinone MDK 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nitisinone MDK 2 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 5 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 10 mg hårda kapslar
nitisinon

Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 kapslar

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kan förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en enda period om 2 månader, efter vilken produkten måste kasseras.

Datum för uttagande ur kylskåp:

MendeliKABS Europe Limited

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Nitisinone MDK 2 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 5 mg hårda kapslar
Nitisinone MDK 10 mg hårda kapslar

nitisinon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nitisinone MDK är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Nitisinone MDK
3. Hur du tar Nitisinone MDK
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nitisinone MDK ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nitisinone MDK är och vad det används för

Den aktiva substansen i Nitisinone MDK är nitisinon. Detta läkemedel används vid behandling av en sällsynt sjukdom som kallas hereditär tyrosinemi typ 1 hos vuxna, ungdomar och barn (i alla åldersspann).

Vid denna sjukdom kan inte din kropp bryta ned aminosyran tyrosin helt (aminosyror är våra proteiners byggstenar), vilket gör att skadliga ämnen bildas. Dessa ämnen ansamlas i din kropp. Nitisinone MDK blockerar nedbrytningen av tyrosin och därför bildas inte de skadliga ämnena.

Du måste hålla en speciell diet när du tar detta läkemedel eftersom tyrosin kommer att finnas kvar i din kropp. Denna speciella diet har låg halt av tyrosin och fenylalanin (en annan aminosyra).

2. Vad du behöver veta innan du tar Nitisinone MDK

Ta inte Nitisinone MDK

- om du är allergisk mot nitisinon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Amma inte medan du tar detta läkemedel, se avsnittet ”Graviditet och amning”.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Nitisinone MDK.

- Dina ögon kontrolleras av en ögonläkare före och regelbundet under behandling med nitisinon. Om dina ögon blir röda eller uppvisar andra tecken på påverkan, kontakta i så fall din läkare omedelbart för att få ögonen undersökta. Ögonproblem kan vara ett tecken på otillräcklig dietkontroll, se avsnitt 4.

Under behandlingen kommer blodprov att tas för att din läkare ska kunna kontrollera att behandlingen är tillräcklig och för att säkerställa att den inte har biverkningar som orsakar blodrubbningar.

Din lever kontrolleras regelbundet eftersom sjukdomen påverkar levern.

En uppföljande undersökning bör ske var 6:e månad av din läkare. Om du upptäcker biverkningar rekommenderas kortare intervall mellan undersökningarna.

Andra läkemedel och Nitisinone MDK

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Nitisinone MDK kan påverka effekten av andra läkemedel, t.ex.:

- läkemedel mot epilepsi (t.ex. fenytoin)
- läkemedel mot blodproppar (t.ex. warfarin).

Nitisinone MDK med mat och dryck

Om du påbörjar behandling med att ta Nitisinone MDK tillsammans med mat, bör du fortsätta med det under hela behandlingen.

Graviditet och amning

Säkerheten för detta läkemedel har inte studerats hos gravida och ammande kvinnor.

Kontakta din läkare om du planerar att bli gravid. Om du blir gravid bör du omedelbart kontakta din läkare.

Amma inte medan du tar detta läkemedel, se avsnittet ”Ta inte Nitisinone MDK”.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du upplever biverkningar som påverkar synen ska du dock inte framföra fordon eller använda maskiner förrän synen är normal igen (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

3. Hur du tar Nitisinone MDK

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandling med detta läkemedel ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen (hereditär tyrosinemi typ 1).

Rekommenderad total dygnsdos är 1 mg/kg kroppsvikt som ges oralt. Din läkare kommer att anpassa dosen 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 dostillfällen för dessa patienter.

Om du har problem med att svälja kapslar kan du öppna dem och blanda pulvret i en liten mängd vatten eller dietprodukt i flytande form precis innan du tar medicinen.

Om du har tagit för stor mängd av Nitisinone MDK

Om du har tagit mer av medicinen än du borde ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Nitisinone MDK

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmet att ta en dos, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Nitisinone MDK

Kontakta din läkare, om du upplever att effekten av läkemedlet är för stark eller svag. Ändra inte dosen eller avsluta behandlingen utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du lägger märke till biverkningar som påverkar ögonen bör du rådgöra med din läkare omedelbart för att få ögonen undersökta. Behandling med nitisinon leder till högre tyrosinnivåer i blodet vilket kan orsaka ögonrelaterade symtom. Vanliga ögonrelaterade biverkningar (kan påverka fler än 1 av 10 patienter) som orsakas av högre tyrosinnivåer är inflammation i ögat (konjunktivit), grumling och inflammation i hornhinnan (keratit), ljuskänslighet (fotofobi) och ögonsmärta. Inflammation i ögonlocket (blefarit) är en mindre vanlig biverkning (kan påverka upp till 1 av 100 patienter).

Andra vanliga biverkningar

- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni) och vita blodkroppar (leukocytopeni), brist på vissa vita blodkroppar (granulocytopeni).

Andra mindre vanliga biverkningar

- Ökat antal vita blodkroppar (leukocytos),
- klåda (pruritus), hudinflammation (exfoliativ dermatit), hudutslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nitisinone MDK ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C- 8°C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Produkten kan förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en period på 2 månader, efter första öppningen flaskan, efter vilken produkten måste kasseras.

Glöm inte att skriva upp datumet på burken då du tar ut den ur kylskåpet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nitisinon.
Nitisinone MDK 2 mg: Varje kapsel innehåller 2 mg nitisinon.
Nitisinone MDK 5 mg: Varje kapsel innehåller 5 mg nitisinon.
Nitisinone MDK 10 mg: Varje kapsel innehåller 10 mg nitisinon.
- Övriga innehållsämnen:
 - Kapselns innehåll: pregelatiniserad majsstärkelse
 - Kapselskal: gelatin, titandioxid (E 171)
 - Tryckbläcket: svart järnoxid (E 172), shellacköverdrag

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapslarna är 15,7 mm långa, vita, ogenomskinliga och tillverkade av hård gelatin. De är märkta med "Nitisinone" och styrkan "2 mg", "5 mg" eller "10 mg" i svart. Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

Kapslarna är förpackade i plastburkar. Varje burk innehåller 60 kapslar och varje kartongförpackning innehåller en burk.

Innehavare av godkännande för försäljning

MendeliKABS Europe Limited
The Light Box
111 Power Rd, Unit G.07, Chiswick
London, W4 5PY, Storbritannien

Tillverkare

Elara Pharmaservices Limited
Iron Farm
7 Grimes Gate, Diseworth
Leicestershire, DE74 2QD
Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Andra informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.