

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nityr 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg nitisinon

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 102,99 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til beige, runde (7 mm), flate tabletter som kan ha lysegule til brune flekker, merket med «10» på den ene siden og «L» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Arvelig tyrosinemi type 1 (HT-1)

Nityr er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type-1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenylalanin.

Alkaptonuria (AKU)

Nityr er indisert for 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 nitisinonbehandlingen 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. På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt < 20 kg er det imidlertid anbefalt

å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

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 bare justeres i forhold til 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 følge 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 spesifikke doseanbefalinger for eldre eller for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

HT-1: Doseanbefalingene for mg/kg kroppsvekt er den samme for barn som for voksne. På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

AKU: Sikkerhet og effekt av Nityr hos barn i alderen 0 til 19 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas med eller uten mat. Tablettene kan ikke deles eller knuses for å oppnå økte doser. Nityr

For pasienter som krever økte doser (dvs. mellom multipler av 10 g eller lavere enn 10 mg) er andre legemidler med lavere styrke tilgjengelige.

Det finnes andre legemiddelformer for pediatriske pasienter som har problemer med å svelge tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Mødre som får nitisinon, må 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 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 konstateres at pasienten holder seg til sitt diettmessige regime, og 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 reintrodueres 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.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

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. 5.4).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nitisinon metaboliseres *in vitro* av CYP 3A4, og dosejustering kan derfor bli nødvendig når nitisinon 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 nitisinon 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 % økning 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 foretatt en studie om effekt av mat med Nityr. Studien viste at Nityr kan administreres med eller uten mat uten at biotilgjengeligheten påvirkes.

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. Nityr skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med nitisinon nødvendig. Nitisonin 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. Mødre som får nitisinon, må derfor ikke amme, da risiko for barnet som dier, ikke kan 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

Nityr 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.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er oppført nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og absolutt frekvens, er basert på data fra klinisk 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 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Sammendrag av bivirkninger observert i kliniske studier

MedDRA organklasser	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, granulocytopeni
	Mindre vanlige		Leukocytosis
Øyesykdommer	Vanlige		Konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet,
		Svært vanlige ²	Keratopati
	Vanlige	Svært vanlige ²	Øyesmerter
	Mindre vanlige		Blefaritt
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige		Eksfoliativ dermatitt, erytematøst utslett
	Mindre vanlige	Vanlige	Pruritus, utslett
Undersøkelser	Svært vanlige	Svært vanlige	Forhøyede tyrosinnivåer

¹Frekvensen er basert på én klinisk studie i AKU.

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nitisonbehandling 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 avtok ved fortsatt behandling med nitison.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen ved HT-1 er hovedsakelig basert på den pediatrike populasjonen siden nitisonbehandling bør startes så snart diagnosen på arvelig tyrosinemi type 1 (HT-1) er etablert. 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Utilsiktet inntak av nitison 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 kataboliseringen av tyrosin hos pasienter med HT-1 og AKU vil nitisinon forhindre oppsamlingen av skadelige metabolitter nedstrøms av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase.

Den biokjemiske svikten i HT-1 er en mangel på fumarylacetoacetathydrolase, 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 oppsamlingen 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 metabolisering 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 behandlingens første uke. 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.

Tabell 2. Sannsynlighet for overlevelse etter behandling med nitisinon

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.

Tabell 3. Sannsynlighet for overlevelse basert på historisk kontroll

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:

Tabell 4. Sannsynlighet for at HCC ikke utvikles under nitisinonbehandling

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 bare kostholdsmessig restriksjon, 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 sammenliknet 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 imidlertid begrenset med 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 prostatasten, aortisk stenose, osteopeni, benbrudd, sene-/leddbånd-/muskelruptur, 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, metabolisering og utskilling av nitisinon. Etter administrasjon av en enkeltdose med Nityr tablett (10 mg) til 23 friske frivillige, var den endelige halveringstiden (median) for nitisinon i plasma 59 timer (fra 41 til 74 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 metabolisering.

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 furosemid 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-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- 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 nådd 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 induerte 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 Hjelpetoffer

Glyseroldibehenat
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Pasienten kan, innen holdbarhetstiden, oppbevare flasken etter første åpning i en periode på 2 måneder. Deretter skal legemidlet kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Firkantet 75 ml høydensitetspolyetylen-flaske med forseglet og barnesikret polypropylenlokk. Hver flaske inneholder 60 tabletter. Hver eske inneholder 1 flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1290/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juli 2018

Dato for siste fornyelse: 4. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Irland

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nityr 10 mg tabletter
nitisinon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg nitisinon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.
Holdbarhet etter første åpning: 2 måneder
Åpningsdato:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1290/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nityr 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nityr 10 mg tablett
nitisinon
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER ANTALL DOSER

60 tablett

6. ANNET

Inneholder laktose

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Holdbarhet etter første åpning: 2 måneder

Åpningsdato:

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, Irland

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nityr 10 mg tabletter nitisinon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nityr er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nityr
3. Hvordan du bruker Nityr
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nityr
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nityr er og hva det brukes mot

Nityr inneholder virkestoffet nitisinon. Nityr brukes til å behandle:

- en sjelden sykdom som kalles hereditær tyrosinemi type 1 hos voksne, ungdommer og barn.
- en sjelden sykdom kalt alkaptonuri (AKU) hos voksne.

Disse sykdommene gjør at kroppen din ikke helt klarer å bryte ned aminosyren tyrosin (aminosyrer er byggesteiner for proteinene våre), og skadelige substanser vil dannes. Disse substansene vil samle seg i kroppen din. Nityr blokkerer nedbrytingen av tyrosin, slik at de skadelige substansene ikke kan dannes.

For behandling av arvelig tyrosinemi type 1, må du følge en spesiell diett når du tar dette legemidlet, fordi tyrosin vil forbli i kroppen din. Denne spesiell dietten er basert på lavt tyrosin- og fenylalanininnhold (en annen aminosyre).

For behandling av AKU kan legen din råde deg til å følge en spesiell diett.

2. Hva du må vite før du bruker Nityr

Bruk ikke Nityr

- dersom du er allergisk overfor nitisinon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du skal ikke amme når du tar dette legemidlet. Se avsnittet "Graviditet og amming".

Advarsler og forholdsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Nityr.

- Øynene dine vil bli undersøkt av en øyenlege før og regelmessig under behandling med nitisinon. Dersom du blir rød i øynene eller merker andre tegn eller symptomer fra øynene, kontakt legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Øyeproblemer kan være tegn på utilstrekkelig diettmessig kontroll (se avsnitt 4).

Det vil bli tatt blodprøver i løpet av behandlingen, slik at legen din kan sjekke om behandlingen er tilstrekkelig, og for å sikre at det ikke er noen mulige bivirkninger som kan forårsake blodsykdommer. Hvis du får Nityr for behandling av hereditær tyrosinemi type 1, vil leveren din bli kontrollert med jevne

mellomrom fordi sykdommen virker inn på leveren.

Oppfølging av legen din bør gjøres hver sjette måned. Dersom du opplever bivirkninger, anbefales kortere intervaller.

Andre legemidler og Nityr

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Nityr kan forstyrre effekten av andre legemidler, for eksempel:

- Legemidler for epilepsi (for eksempel fenytoin)
- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin)

Inntak av Nityr sammen med mat

Nityr kan tas med eller uten mat gjennom hele behandlingen.

Graviditet og amming

Dette legemidlets sikkerhet er ikke undersøkt hos gravide og ammende kvinner.

Ta kontakt med legen din hvis du har planer om å bli gravid. Hvis du blir gravid, skal du kontakte legen din øyeblikkelig. Du skal ikke amme når du tar dette legemidlet. Se avsnittet "Bruk ikke Nityr".

Kjøring og bruk av maskiner:

Dette legemidlet har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men dersom du opplever bivirkninger som påvirker synet, skal du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner til synet ditt er normalt igjen (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").

Nityr inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Nityr

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

For arvelig tyrosinemi type 1 bør behandling med dette legemidlet startes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av sykdommen

For arvelig tyrosinemi type 1 er den anbefalte dosen er 1 mg/kg kroppsvekt og skal tas gjennom munnen. Legen din vil justere dosen individuelt.

Det anbefales å ta denne dosen én gang daglig. For pasienter med kroppsvekt < 20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer på grunn av begrensede data fra denne pasientgruppen.

For AKU er anbefalt dose 10 mg én gang daglig.

Pasienter som har vanskelig for å svelge Nityr tabletter hele, anbefales å bruke alternative nitisonformuleringer.

Dersom du tar for mye av Nityr

Hvis du har tatt for mye av dette legemidlet enn hva som er anbefalt, må du kontakte legen din eller apotek så raskt som mulig.

Dersom du har glemt å ta Nityr

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du glemmer å ta en dose.

Dersom du avbryter behandling med Nityr

Dersom du har den oppfatningen at legemidlet ikke virker som den skal, ta kontakt med legen. Du må ikke

endre dose eller avslutte behandlingen uten rådgivning fra legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du merker bivirkninger som har med øynene å gjøre, skal du kontakte legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Nitisinonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier i blodet, noe som kan forårsake øyerelaterte symptomer. Hos pasienter med arvelig tyrosinemi type 1, er vanlig rapporterte øyerelaterte bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 100 personer) forårsaket av forhøyede tyrosinverdier, betennelse i øyet (konjunktivitt), uklarhet og betennelse i hornhinnen (keratitt), lysfølsomhet (fotofobi) og smerter i øyet. Betennelse i øyelokket (blefaritt) er en mindre vanlig bivirkning (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Hos AKU-pasienter er øyeirritasjon (keratopati) og øyesmerter svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter med arvelig tyrosinemi type 1 er listet opp nedenfor:

Andre vanlige bivirkninger

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni) og hvite blodceller (leukopeni), mangel på visse hvite blodceller (granulocytopeni).

Andre mindre vanlige bivirkninger

- Økt antall hvite blodceller (leukocytose).
- Kløe (pruritus), betennelse i huden (eksfoliativ dermatitt), utslett.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter med AKU er listet opp nedenfor:

Andre vanlige bivirkninger

- Bronkitt
- Lungebetennelse
- Kløe (pruritus), utslett

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nityr

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Etter at flasken er åpnet kan legemidlet oppbevares i en periode på 2 måneder. Deretter skal det kasseres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere

Informasjon Sammensetning av Nityr

- Virkestoffet er nitisinon.
- Hver tablett inneholder 10 mg nitisinon.
- Andre ingredienser er glyseroldibehenat og laktose monohydrat (se pkt. 2 under «Nityr inneholder laktose»)

Hvordan Nityr ser ut og innholdet i pakningen

Nityrer hvite til beige, runde, flate tabletter og kan ha lysegule til brune flekker, merket med «10» på den ene siden og «L» på den andre siden.

Nityr er tilgjengelig i en boks som inneholder 60 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irland

Tilvirker

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Irland

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.