

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nitisinone Dipharma 5 mg, harde capsules  
Nitisinone Dipharma 10 mg, harde capsules

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat 5 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 10 mg nitisinon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

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

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

De capsules bevatten een wit tot gebroken wit poeder.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van volwassen en pediatrie (in elk leeftijdsbereik) patiënten met bevestigde diagnose van erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) in combinatie met beperking van tyrosine en fenylalanine in de voeding.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De nitisinonbehandeling moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van HT-1 patiënten.

##### Dosering

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

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

##### *Aanpassen van de dosering*

Tijdens normale monitoring, is het gebruikelijk urine succinylaceton, leverfunctietests en alfa-fetoproteïneniveaus (zie rubriek 4.4) te controleren. Als urine succinylaceton een maand na de

aanvang van de nitisinonbehandeling nog steeds wordt waargenomen, moet de nitisinondosis worden verhoogd tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan nodig zijn op basis van de evaluatie van alle biochemische parameters. Deze dosering moet worden beschouwd als de maximale dosering voor alle patiënten.

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

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

#### *Speciale populaties*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

De capsule mag worden geopend en de inhoud opgelost in een kleine hoeveelheid water of in de voorgeschreven dieetvoeding onmiddellijk voor de inname.

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Controle van plasma tyrosineniveaus

Geadviseerd wordt een spleetlamponderzoek van de ogen uit te voeren voor de aanvang van de nitisinonbehandeling. Een patiënt die zichtstoornissen vertoont tijdens de behandeling met nitisinon moet onverwijld door een oogarts worden onderzocht. Vastgesteld dient te worden dat de patiënt zich houdt aan zijn/haar dieetvoorschrift en de plasma tyrosine concentratie dient te worden gemeten. Er dient een beperkter tyrosine en fenylalanine dieet te worden voorgeschreven als het plasma tyrosine niveau boven 500 micromol/l ligt. Geadviseerd wordt om de plasma tyrosine concentratie niet te verlagen door vermindering of stopzetting van nitisinon, omdat het metabole defect kan resulteren in een verslechtering van de klinische toestand van de patiënt.

#### Controle van de lever

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

hepatische maligniteit.

#### Controle van bloedplaatjes en witte bloedcellen (WBC)

Geadviseerd wordt om het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen regelmatig te controleren, omdat enkele gevallen van reversibele trombocytopenie en leukopenie zijn waargenomen tijdens klinische evaluatie.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen formele interactie onderzoeken uitgevoerd met andere geneesmiddelen.

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

Op basis van *in vitro* onderzoeken, wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op de stofwisseling van CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4.

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Door zijn werkingsmodus verhoogt nitisinon de tyrosineniveaus bij alle met nitisinon behandelde patiënten. Bijwerkingen die verband houden met het oog, zoals oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie en oogpijn, die in verband staan met verhoogde

tyrosineniveaus, komen daardoor vaak voor. Andere vaak voorkomende bijwerkingen omvatten trombocytopenie, leukopenie en granulocytopenie. Exfoliatieve dermatitis kan soms optreden.

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die hieronder worden opgesomd naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en absolute frequentie, zijn gebaseerd op gegevens van een klinisch onderzoek en het gebruik nadat het medicijn op de markt was gebracht. Frequentie wordt omschreven als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Soms	Leukocytose
Oogaandoeningen	Vaak	Oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie, oogpijn
	Soms	Blefaritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Exfoliatieve dermatitis, erythemateuze huiduitslag, jeuk
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde tyrosineniveaus

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

Accidentele inname van nitisinon door mensen met een normaal voedingspatroon zonder beperking voor

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Het biochemisch defect in erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is een deficiëntie aan fumarylacetoacetaathydrolyase, dat het eindenzym is van de tyrosine katabole weg. Nitisonon is een competitieve remmer van 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxigenase, een enzym dat voorafgaat aan fumarylacetoacetaathydrolyase in de tyrosine katabole weg. Door het normale katabolisme van tyrosine in patiënten met HT-1 te remmen, voorkomt nitisonon de accumulatie van de toxische metabolieten maleylacetoacetaat en fumarylacetoacetaat. Bij patiënten met HT-1, worden deze metabolieten omgevormd tot de toxische metabolieten succinylaceton en succinylacetoacetaat. Succinylaceton remt de porfyriene synthese weg die leidt tot de accumulatie van 5-aminolevulinaat.

#### Farmacodynamische effecten

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

NTBC-onderzoek (N=250)			
Leeftijd bij aanvang van de behandeling	2 jaar	4 jaar	6 jaar
≤ 2 maanden	93%	93%	93%
≤ 6 maanden	93%	93%	93%
> 6 maanden	96%	95%	95%
Totaal	94%	94%	94%

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nitisonon heeft embryofoetale toxiciteit aangetoond bij muis en konijn in klinisch relevante doseringsniveaus. Bij het konijn, gaf nitisonon een dosisgerelateerde toename te zien in misvormingen

(hernia umbilicalis en fissura abdominalis) van een doseringsniveau, 2,5-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis (2 mg/kg/dag).

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Voorgegelatineerd zetmeel  
Stearinezuur

#### Capsule omhulsel

Gelatine  
Titaandioxide (E 171)

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-fles met een PP-dop die moeilijk te openen is door kinderen, met 60 capsules. Elke verpakking bevat 1 fles.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Dipharma B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederland

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

Nitisinone Dipharma 5 mg, harde capsules: RVG 123246  
Nitisinone Dipharma 10 mg, harde capsules: RVG 123247

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 28 mei 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl))