

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Nitisinone Dipharma 2 mg tvrdé kapsuly  
Nitisinone Dipharma 20 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 2 mg nitizinónu.  
Jedna tvrdá kapsula obsahuje 20 mg nitizinónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsuly sú biele, matné (veľkosť obalu 3, dĺžka 15,9 mm) s potlačou loga spoločnosti na uzávere a nápisom „2“ na tele kapsuly tmavomodrej farby.

Kapsuly sú biele, matné (veľkosť obalu 2, dĺžka 18,0 mm) s potlačou loga spoločnosti na uzávere a nápisom „20“ na tele kapsuly tmavomodrej farby.

Kapsuly obsahujú prášok bielej až šedobielej farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hereditárna tyrozinémia typu 1 (HT-1)

Nitisinone Dipharma je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických (v každom veku) pacientov s potvrdenou diagnózou hereditárnej tyrozinémie typu 1 (HT-1) v kombinácii s obmedzením tyrozínu a fenylalanínu v diéte.

##### Alkaptonúria (AKU)

Nitisinone Dipharma je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s alkaptonúriou (AKU).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### HT-1:

Liečbu nitizinónom má začať a sledovať lekár skúsený v liečbe pacientov s HT-1.

Liečba všetkých genotypových foriem ochorenia má začať čo najskôr, aby sa zvýšilo celkové prežívanie a predišlo komplikáciám ako napr. zlyhaniu pečene, nádoru pečene a ochoreniu obličiek. V kombinácii s liečbou nitizinónom je potrebná diéta s obmedzeným obsahom fenylalanínu a tyrozínu a následne monitorovanie hladín aminokyselín v plazme (pozri časti 4.4 a 4.8).

##### *Začiatková dávka pri HT-1*

Odporúčaná začiatková denná dávka v pediatrickej a dospeljej populácii je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podaná perorálne. Dávkovanie nitizinónu má byť prispôbené individuálnym potrebám každého pacienta. Odporúča sa podávať dávku jedenkrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov

s telesnou hmotnosťou <20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

#### *Úprava dávkovania pri HT-1*

Počas pravidelného monitorovania je potrebné sledovať hladinu sukcinylacetónu v moči, hodnoty hepatálnych testov a hladinu alfa-fetoproteínu (pozri časť 4.4). Ak je mesiac po začatí liečby nitizinómom v moči stále detegovateľný sukcinylacetón, dávka sa má zvýšiť na 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Na základe zhodnotenia všetkých biochemických parametrov bude možno potrebná dávka 2 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Táto dávka má byť maximálnou dávkou pre všetkých pacientov. Ak je biochemická odpoveď uspokojivá, dávkovanie sa má upraviť len podľa zvýšenia telesnej hmotnosti.

Okrem vyššie uvedených testov môže byť však potrebné na začiatku liečby pri zmene dávkovania z dvakrát denne na dávkovanie jedenkrát denne alebo pri zhoršení stavu dôslednejšie sledovať všetky dostupné biochemické parametre (napr. plazmatické hladiny sukcinylacetónu, hladinu 5-aminolevulinátu (ALA) v moči a aktivitu erytrocytarnej porfobilinogén (PBG)-syntázy).

#### AKU:

Liečbu nitizinómom má začať a sledovať lekár skúsený v liečbe pacientov s AKU.

Odporúčaná dávka u dospelých s AKU je 10 mg jedenkrát denne.

#### *Osobitné populácie*

Pre starších ľudí alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neudávajú žiadne špecifické odporúčania pre dávkovanie.

#### *Pediatrická populácia*

HT-1: Odporúčané dávky v mg/kg telesnej hmotnosti sú rovnaké u detí a u dospelých.

Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou <20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

AKU: Bezpečnosť a účinnosť lieku Nitisinone Dipharma u detí vo veku 0 až 18 rokov s AKU neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Kapsula sa môže tesne pred užitím otvoriť a jej obsah rozpustiť v malom množstve vody alebo tekutej výživy.

Nitizinón je tiež dostupný ako 4 mg/ml perorálna suspenzia pre pediatrických pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním kapsúl.

Ak sa pri začatí liečby nitizinón užíva s jedlom, odporúča sa, aby sa takto užíval pravidelne, pozri časť 4.5.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Matky užívajúce nitizinón nesmú dojčiť (pozri časti 4.6 a 5.3).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Kontrolné návštevy sa majú vykonávať každých 6 mesiacov. V prípade výskytu nežiaducich účinkov sa odporúčajú kratšie intervaly medzi kontrolami.

### Monitorovanie hladín tyrozínu v plazme

Pred začatím liečby, a potom pravidelne aspoň raz za rok, sa odporúča vyšetrenie očí pomocou štrbinovej lampy. Ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú zrakové poruchy, má byť bezodkladne vyšetrený oftalmológom.

HT-1: Pacient má dodržiavať diétny režim a majú sa merať plazmatické koncentrácie tyrozínu. Ak sa plazmatické hladiny tyrozínu zvýšia nad 500 mikromol/l, má sa znížiť príjem tyrozínu a fenylalanínu v diéte. Neodporúča sa znižovať plazmatickú koncentráciu tyrozínu redukciou dávok nitizinónu, alebo jeho vysadením, keďže metabolická porucha môže spôsobiť zhoršenie klinického stavu pacienta.

AKU: U pacientov, u ktorých sa vyvinú keratopatie, sa majú monitorovať plazmatické hladiny tyrozínu. Má sa zaviesť diéta s obmedzením príjmu tyrozínu a fenylalanínu, aby sa udržala plazmatická hladina tyrozínu pod 500 mikromol/l. Okrem toho sa má dočasne vysadiť nitizinón a v liečbe je možné pokračovať až po vymiznutí príznakov.

### Monitorovanie pečene

HT-1: Funkcia pečene má byť pravidelne monitorovaná pomocou pečeňových testov a zobrazovacích metód. Odporúča sa sledovať aj koncentrácie alfa-fetoproteínu v sére. Zvýšenie sérovej koncentrácie alfa-fetoproteínu môže byť prejavom nedostatočnej liečby. U pacientov so zvyšujúcou sa hladinou alfa-fetoproteínu alebo výskytom uzlíkov v pečeni je dôležité zhodnotiť možný výskyt malignity v pečeni.

### Monitorovanie trombocytov a leukocytov

U pacientov s HT-1 a AKU sa odporúča pravidelne sledovať hladiny trombocytov a leukocytov, keďže sa vyskytli prípady reverzibilnej trombocytopénie a leukopénie počas klinického hodnotenia HT-1.

### Súbežné podávanie s inými liekmi

Nitizinón je mierny inhibítor CYP 2C9. Liečba nitizinónom preto môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9. Pacienti liečení nitizinónom, ktorým sa súbežne podávajú lieky s úzkym terapeutickým indexom metabolizované prostredníctvom CYP 2C9, ako sú napríklad warfarín a fenytoín, sa majú starostlivo sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky týchto súbežne podávaných liekov (pozri časť 4.5).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nitizinón sa *in vitro* metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, a preto môže byť potrebné prispôbiť dávkovanie, ak pacient spolu s nitizinónom užíva inhibítory alebo induktory tohto enzýmu.

Z údajov získaných z klinickej štúdie interakcií s nitizinónom v dávke 80 mg v rovnovážnom stave vyplýva, že nitizinón je mierny inhibítor CYP 2C9 (2,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC tolbutamidu), preto môže mať liečba nitizinónom za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9 (pozri časť 4.4). Nitizinón je slabý induktor CYP 2E1 (30 % zníženie hodnoty AUC chlórzoazónu) a slabý inhibítor OAT1 a OAT3 (1,7-násobné zvýšenie hodnoty AUC furosemidu), zatiaľ čo nitizinón neinhiboval CYP 2D6 (pozri časť 5.2).

Nevykonali sa žiadne formálne interakčné štúdie tvrdých kapsúl Nitisinone Dipharma s jedlom. Nitizinón bol však podávaný s jedlom pri získavaní údajov o účinnosti a bezpečnosti. Preto sa v prípade, ak liečba nitizinónom v tvrdých kapsulách Nitisinone Dipharma prebieha od začiatku s jedlom, odporúča v tomto pravidelne pokračovať, pozri časť 4.2.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití nitizinónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Nitisinone Dipharma sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu nitizinónom. Nitizinón prechádza ľudskou placentou.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa nitizinón vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce postnatálne účinky nitizinónu po expozícii v ľudskom mlieku. Z tohto dôvodu matky, ktoré užívajú nitizinón, nesmú dojčiť, keďže nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa (pozri časti 4.3 a 5.3).

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve nitizinónu na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nitizinón má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí (pozri časť 4.8) môžu ovplyvniť zrak. Ak dôjde k ovplyvneniu zraku, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, až kým tento účinok neustúpi.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Nitizinón, na základe svojho mechanizmu účinku, zvyšuje hladiny tyrozínu u všetkých pacientov liečených nitizinónom. Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí, ako sú konjunktivitída, zákal rohovky, keratitída, fotofóbia a bolesť očí, súvisiace so zvýšenými hladinami tyrozínu, sú preto bežné u pacientov s HT-1 a AKU. V populácii s HT-1 patria medzi ďalšie časté nežiaduce reakcie trombocytopénia, leukopénia a granulocytopénia. Menej často sa môže vyskytovať exfoliatívna dermatitída.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie rozdelené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a celkovej frekvencie sú založené na údajoch z klinického skúšania u pacientov s HT-1 a AKU a používania po uvedení lieku na trh u pacientov s HT-1. Frekvencie sa popisujú ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia pri HT-1	Frekvencia pri AKU <sup>1</sup>	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy		Časté	Bronchitída, pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté		Trombocytopénia, leukopénia, granulocytopénia
	Menej časté		Leukocytóza
Poruchy oka	Časté		Konjunktivitída, zákal rohovky, keratitída, fotofóbia
		Veľmi časté <sup>2</sup>	Keratopatia
	Časté	Veľmi časté <sup>2</sup>	Bolesť oka
	Menej časté		Blefaritída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté		Exfoliatívna dermatitída, erytematózna vyrážka
	Menej časté	Časté	Pruritus, vyrážka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Veľmi časté	Zvýšené hladiny tyrozínu

<sup>1</sup>Frekvencia vychádza z jednej klinickej štúdie u pacientov s AKU.

<sup>2</sup>Zvýšené hladiny tyrozínu sa spájajú s nežiaducimi reakciami súvisiacimi s očami. Pacienti v štúdiu s AKU nemali diétu s obmedzením príjmu tyrozínu a fenylalanínu.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Liečba nitizinómom vedie k zvýšeným hladinám tyrozínu. Pri zvýšených hladinách tyrozínu sa vyskytujú nežiaduce reakcie súvisiace s očami, ako sú napríklad zákal rohovky a hyperkeratotické lézie u pacientov s HT-1 a AKU. Obmedzenie tyrozínu a fenylalanínu v diéte má limitovať toxicitu pri tomto type tyrozinémie znížením hladín tyrozínu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách HT-1 bola granulocytopénia len menej často závažná ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a nebola spojená s infekciami. Nežiaduce reakcie ovplyvňujúce triedu orgánových systémov MedDRA „Poruchy krvi a lymfatického systému“ ustúpili počas pokračujúcej liečby nitizinómom.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je pri HT-1 založený hlavne na pediatrickej populácii, pretože liečba nitizinómom sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy hereditárnej tyrozinémie typu 1 (HT-1). Na základe údajov z klinickej štúdie a údajov po uvedení lieku na trh neexistujú žiadne indikácie, že bezpečnostný profil je iný v rôznych podskupinách pediatrickej populácie alebo iný od bezpečnostného profilu u dospelých pacientov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Náhodné požitie nitizinónu osobami s normálnou stravou s neobmedzeným príjmom tyrozínu a fenylalanínu spôsobí zvýšenie hladín tyrozínu. Zvýšená hladina tyrozínu sa spája s toxicitou pre oči, pokožku a nervový systém. Obmedzenie príjmu tyrozínu a fenylalanínu v strave má obmedziť toxicitu spájanú s týmto typom tyrozinémie. Informácie o špecifickej liečbe predávkovania nie sú k dispozícii.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX04.

#### Mechanizmus účinku

Nitizinón je kompetitívny inhibítor 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, druhého kroku v metabolizme tyrozínu. Inhibíciou normálneho katabolizmu tyrozínu u pacientov s HT-1 a AKU nitizinón zabraňuje akumulácii škodlivých metabolitov vznikajúcich v metabolickej dráhe za 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázou.

Biochemický defekt pri HT-1 je deficiencia fumarylacetoacetáthydrolázy, ktorá je posledným enzýmom v katabolizme tyrozínu. Nitizinón zabraňuje akumulácii toxických intermediárnych metabolitov maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. Tieto metabolity sa inak menia na toxické metabolity sukcinylacetón a sukcinylacetoacetát. Sukcinylacetón inhibuje syntézu porfyrínu a to vedie k akumulácii 5-aminolevulinátu.

Biochemický defekt pri AKU je deficiencia homogentizát 1,2-dioxygenázy, tretieho enzýmu katabolickej cesty tyrozínu. Nitizinón zabraňuje akumulácii škodlivého metabolitu kyseliny homogentizovej (HGA), ktorá inak vedie k ochronóze kĺbov a chrupaviek, a tým k rozvoju klinických prejavov choroby.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientov s HT-1 liečba nitizinónom vedie k normalizácii porfyrínového metabolizmu s normálnou aktivitou erytrocytarnej porfobilinogén-syntázy a 5-aminolevulinátu v moči, zníženiu vylučovania sukcinylacetónu do moču, zvýšenej plazmatickej koncentracii tyrozínu a zvýšenej exkrécii fenolových kyselín do moču. Údaje z dostupných klinických štúdií ukazujú, že u viac ako 90 % pacientov sa počas prvého týždňa liečby normalizovala hladina sukcinylacetónu v moči. V prípade, že je dávkovanie nitizinónu správne nastavené, nemá byť v moči alebo plazme detegovateľný sukcinylacetón.

U pacientov s AKU znižuje liečba nitizinónom akumuláciu HGA. Dostupné údaje z klinickej štúdie ukazujú 99,7 % zníženie HGA v moči a 98,8 % zníženie sérovej HGA po liečbe nitizinónom v porovnaní s neliečenými kontrolnými pacientmi po 12 mesiacoch liečby.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri HT-1

Klinická štúdia bola otvorená (nezaslepená) a nekontrolovaná. Frekvencia dávkovania v štúdiu bola dvakrát denne. Pravdepodobnosť prežitia po 2, 4 a 6 rokoch liečby nitizinónom sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Štúdia NTBC (N = 250)			
Vek pri začatí liečby	2 roky	4 roky	6 rokov
≤ 2 mesiace	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mesiacov	93 %	93 %	93 %
> 6 mesiacov	96 %	95 %	95 %
Celkom	94 %	94 %	94 %

Údaje zo štúdie, ktorá sa použila ako historická kontrolná štúdia (van Spronsen a kol., 1994), ukázali nasledujúcu pravdepodobnosť prežitia.

Vek pri objavení sa príznakov	1 rok	2 roky
< 2 mesiace	38 %	29 %
> 2 – 6 mesiacov	74 %	74 %
> 6 mesiacov	96 %	96 %

Zistilo sa, že liečba nitizinómom znižuje riziko rozvoja hepatocelulárneho karcinómu v porovnaní s historickými dátami, keď liečba spočívala len v diétnych obmedzeniach. Taktiež sa potvrdilo, že skoré začatie liečby ešte viac znižuje riziko rozvoja hepatocelulárneho karcinómu.

Pravdepodobnosť, že sa v priebehu 2, 4 a 6 rokov nevyskytne počas liečby nitizinómom u pacientov vo veku 24 mesiacov alebo mladších na začiatku liečby a u pacientov starších ako 24 mesiacov na začiatku liečby hepatocelulárny karcinóm (HCC), je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Štúdia NTBC (N = 250)							
	Počet pacientov				Pravdepodobnosť, že sa nevyskytne HCC (95 % interval spoľahlivosti)		
	na začiatku	po 2 rokoch	po 4 rokoch	po 6 rokoch	po 2 rokoch	po 4 rokoch	po 6 rokoch
Všetci pacienti	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Vek na začiatku ≤ 24 mesiacov	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Vek na začiatku > 24 mesiacov	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V medzinárodnom prieskume u pacientov s HT-1 podstupujúcich liečbu spočívajúcu iba v diétnych obmedzeniach sa zistilo, že HCC bol diagnostikovaný u 18 % zo všetkých pacientov vo veku 2 rokov a starších.

Uskutočnila sa štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti dávkovania jedenkrát denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne u 19 pacientov s HT-1. Nevyskytli sa žiadne klinicky dôležité rozdiely v nežiaducich účinkoch ani iných hodnoteniach bezpečnosti medzi podávaním jedenkrát a dvakrát denne. Žiadny pacient nemal na konci obdobia liečby s podávaním jedenkrát denne merateľné hladiny sukcinylacetónu (SA). Táto štúdia naznačuje, že podávanie jedenkrát denne je bezpečné a účinné vo všetkých vekových skupinách pacientov. Údaje pre pacientov s telesnou hmotnosťou <20 kg sú však obmedzené.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri AKU

Účinnosť a bezpečnosť 10 mg nitizinómu podávaného jedenkrát denne pri liečbe dospelých pacientov s AKU boli preukázané v randomizovanej, pre hodnotiteľa zaslepenej 48-mesačnej štúdiu s paralelnou skupinou bez kontrolnej liečby u 138 pacientov (69 liečených nitizinómom). Primárnym koncovým ukazovateľom bol účinok na hladiny HGA v moči, pričom sa pozorovalo 99,7 % zníženie po liečbe nitizinómom v porovnaní s neliečenými kontrolnými pacientmi po 12 mesiacoch. Preukázalo sa, že liečba nitizinómom mala štatisticky významný pozitívny účinok na cAKUSSI, pigmentáciu oka, pigmentáciu ucha, osteopéniu bedier a počet spinálnych oblastí s bolesťou, v porovnaní s neliečenou kontrolnou skupinou. cAKUSSI je kompozitné skóre zahŕňajúce pigmentáciu oka a ucha, obličkové kamene a kamene v prostate, aortálnu stenózu, osteopéniu, fraktúry kostí, pretrhnutia šliach/väzov/svalov, kyfózu, skoliózu, náhrady kĺbov a iné prejavy AKU. Znížené hladiny HGA u pacientov liečených nitizinómom tak viedli k zníženiu ochrnotického procesu a zníženiu výskytu klinických prejavov, čím sa podporilo zníženie progresie ochorenia.

Očné udalosti, napríklad keratopatia a bolesť oka, infekcie, bolesť hlavy a zvýšenie telesnej hmotnosti sa hlásili s vyššou frekvenciou výskytu v skupine liečenej nitizinómom v porovnaní s neliečenými pacientmi. Keratopatia viedla k dočasnému alebo trvalému prerušeniu liečby u 14 % pacientov liečených nitizinómom, bola však reverzibilná po ukončení liečby nitizinómom.

Pre pacientov vo veku > 70 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nevykonal sa formálne štúdie zaoberajúce sa absorpciou, distribúciou, metabolizmom a elimináciou nitizinónu. Po podaní jednej dávky kapsúl nitizinónu (1 mg/kg telesnej hmotnosti) 10 zdravým mužským dobrovoľníkom bol terminálny plazmatický polčas (medián) nitizinónu 54 hodín (rozmedzie od 39 až 86 hodín). V skupine 207 pacientov s HT-1 sa vykonala populačná farmakokinetická analýza. Klírens a plazmatický polčas sa určili na 0,0956 l/kg telesnej hmotnosti/deň a 52,1 hodín, v uvedenom poradí.

*In vitro* štúdie s použitím ľudských pečňových mikrozómov a P450 enzýmov získaných z cDNA ukázali znížený metabolizmus sprostredkovaný enzýmom CYP 3A4.

Z údajov získaných z klinickej štúdie interakcií s 80 mg nitizinónu v rovnovážnom stave vyplýva, že nitizinón spôsobil 2,3-násobné zvýšenie hodnoty  $AUC_{\infty}$  tolbutamidu, substrátu CYP 2C9, čo naznačuje miernu inhibíciu CYP 2C9. Nitizinón spôsobil približne 30 % zníženie hodnoty  $AUC_{\infty}$  chlórzoazónu, čo naznačuje slabú indukciu CYP 2E1. Nitizinón neinhibuje CYP 2D6, keďže hodnota  $AUC_{\infty}$  metoprololu nebola podaním nitizinónu ovplyvnená. Hodnota  $AUC_{\infty}$  furosemidu sa zvýšila 1,7-násobne, čo naznačuje slabú inhibíciu OAT1/OAT3 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že by nitizinón inhiboval metabolizmus sprostredkovaný CYP 1A2, 2C19 alebo 3A4 alebo indukoval CYP 1A2, 2B6 alebo 3A4/5. Neočakáva sa, že by nitizinón inhiboval transport sprostredkovaný P-gp, BCRP alebo OCT2. Neočakáva sa, že by plazmatická koncentrácia nitizinónu dosahovaná pri klinickom používaní inhibovala transport sprostredkovaný OATP1B1, OATP1B3.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nitizinón vykazuje embryo-fetálnu toxicitu na myšiach a králikoch pri klinicky významných dávkach. U králikov nitizinón indukuje dávkovo závislé zvýšenie malformácií (umbilikálna hernia a gastroschíza) pri dávkach 2,5-krát vyšších ako maximálna odporúčaná dávka pre človeka (2 mg/kg/deň).

Štúdie prenatálneho a postnatálneho vývoja u myší ukázali štatisticky významné skrátené prežívanie a znížený rast mláďat po odstavení pri expozícii dávkam 125- a 25-krát vyšším, v uvedenom poradí, ako je maximálna odporúčaná dávka pre človeka. Tento efekt na prežívanie mláďat sa začal prejavovať pri dávke od 5 mg/kg/deň s tendenciou k negatívnemu efektu. U potkanov viedla expozícia prostredníctvom mlieka ku zníženiu hmotnosti u mláďat a výskytu korneálnych lézií.

V *in vitro* štúdiách sa nedokázal mutagénny účinok, ale slabá klastogénna aktivita. Nedokázala sa *in vivo* genotoxicita (analýza mikronuklea u myší a analýza neplánovanej syntézy DNA v myšacej pečeni). V 26-týždňovej štúdiu karcinogenity u transgénnych myší (TgrasH2) nevykazoval nitizinón žiadny karcinogénny potenciál.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tvrdej kapsuly  
predželatinovaný škrob  
kyselina stearová

Obal tvrdej kapsuly  
želatína  
oxid titaničitý (E 171)



Potlač  
šelak  
propylénglykol  
hliníkový lak indigokarmínu (E 132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, obsahuje 60 tvrdých kapsúl. Jedno balenie obsahuje 1 fľašu.

OPA/Alu/PVC – Alu perforované blistre s jednotlivými dávkami. Jedno balenie obsahuje 60 kapsúl.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Nitisinone Dipharma 2 mg tvrdé kapsuly: 87/0188/24-S  
Nitisinone Dipharma 20 mg tvrdé kapsuly: 87/0191/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2023/05346-REG, 2023/05349-REG

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).