

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orfadin 4 mg/ml
Suspension zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält enthält 4 mg Nitisinon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml enthält:
Natrium 0,7 mg (0,03 mmol)
Glycerol 500 mg
Natriumbenzoat 1 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.
Weiße, leicht viskose opake Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Angeborene Tyrosinämie Typ 1 (HT-1)
Orfadin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen (alle Altersgruppen) mit der bestätigten Diagnose angeborene Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) in Kombination mit eingeschränkter Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin in der Nahrung.

Alkaptonurie (AKU)
Orfadin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Alkaptonurie (AKU).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

HT-1:
Die Nitisinonbehandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von HT-1-Patienten verfügt.

Die Behandlung aller Genotypen der Erkrankung sollten möglichst frühzeitig eingeleitet werden, um das Gesamtüberleben zu verlängern und Komplikationen wie Leberversagen, Leberkarzinom und Nierenerkrankungen zu verhindern. Unterstützend zur Nitisinonbehandlung ist eine an Phenylalanin und Tyrosin arme Ernährung erforderlich; diese ist mittels Überwachung der Plasma-Aminosäuren einzuhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Anfangsdosis bei HT-1
Die empfohlene initiale Tagesdosis für Kinder und Erwachsene beträgt 1 mg/kg Körpergewicht oral. Die Nitisinondosis sollte individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, die Dosis einmal täglich anzuwenden. Da jedoch von Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg nur begrenzt Daten vorliegen, wird empfohlen, die Tagesgesamtdosis bei diesen Patienten auf zwei tägliche Gaben aufzuteilen.

Dosiseinstellung bei HT-1
Während der regelmäßigen Überwachung ist eine Beobachtung des Succinylacetonspiegels im Urin, der Leberfunktionsprüfungswerte und der Alpha-Fetoprotein-Spiegel erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Ist ein Monat nach Einsetzen der Nitisinonbehandlung noch immer Succinylaceton im Urin nachweisbar, sollte die Nitisinondosis auf 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöht werden. Eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht/Tag kann erforderlich sein, wenn die Auswertung aller biochemischen Parameter dies nahelegt. Diese Dosis sollte als Maximaldosis für alle Patienten betrachtet werden.

Bei zufriedenstellendem biochemischem Ansprechen sollte die Dosis nur bei einer Zunahme des Körpergewichts angepasst werden.

Allerdings kann es, zusätzlich zu den oben genannten Tests, während der Einleitung der Therapie, nach dem Wechsel von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Dosierung oder bei Eintreten einer Verschlechterung erforderlich sein, alle verfügbaren biochemischen Parameter engmaschig zu überwachen (d.h. Succinylaceton-Plasmaspiegel, 5-Aminolaevulinat (ALA)-Urinspiegel und Erythrozytenporphobilinogen (PBG)-Synthaseaktivität).

AKU:
Die Nitisinonbehandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von AKU-Patienten verfügt.

Die empfohlene Dosis bei erwachsenen Patienten mit AKU beträgt 10 mg einmal täglich.

Spezielle Patientengruppen
Es liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten oder Patienten mit Nieren- bzw. Leberschäden vor.

Kinder und Jugendliche
HT-1: Die Dosierungsempfehlung in mg/kg Körpergewicht gilt für Kinder wie auch Erwachsene.
Da jedoch von Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg nur begrenzt Daten vorliegen, wird empfohlen, die Tagesgesamtdosis bei diesen Patienten auf zwei tägliche Gaben aufzuteilen.

AKU: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orfadin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren mit AKU ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Die Suspension wird dem Patienten unverdünnt mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen über den Mund gegeben. In der Packung sind 1-ml-, 3-ml- und 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen zur Abmessung der Dosis in ml gemäß der verschriebenen Dosierung enthalten. Die Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen sind in Schritten von 0,01 ml, 0,1 ml bzw. 0,2 ml graduiert. Die nachstehende Tabelle enthält die Dosis-Umrechnungen (mg/ml) für die drei Größen der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

Dosis-Umrechnungstabellen für jede der drei Größen der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen:

1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (0,01-ml-Graduierung)

| Orfadin-Dosis | |
|---------------|------|
| mg | ml |
| 1,00 | 0,25 |
| 1,25 | 0,31 |
| 1,50 | 0,38 |
| 1,75 | 0,44 |
| 2,00 | 0,50 |
| 2,25 | 0,56 |
| 2,50 | 0,63 |
| 2,75 | 0,69 |
| 3,00 | 0,75 |
| 3,25 | 0,81 |
| 3,50 | 0,88 |
| 3,75 | 0,94 |
| 4,00 | 1,00 |

3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (0,1-ml-Graduierung)

| Orfadin-Dosis | |
|---------------|-----|
| mg | ml |
| 4,5 | 1,1 |
| 5,0 | 1,3 |
| 5,5 | 1,4 |
| 6,0 | 1,5 |
| 6,5 | 1,6 |
| 7,0 | 1,8 |
| 7,5 | 1,9 |
| 8,0 | 2,0 |
| 8,5 | 2,1 |
| 9,0 | 2,3 |
| 9,5 | 2,4 |
| 10,0 | 2,5 |
| 10,5 | 2,6 |
| 11,0 | 2,8 |
| 11,5 | 2,9 |
| 12,0 | 3,0 |

5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (0,2-ml-Graduierung)

| Orfadin-Dosis | |
|---------------|-----|
| mg | ml |
| 13,0 | 3,2 |
| 14,0 | 3,6 |
| 15,0 | 3,8 |
| 16,0 | 4,0 |
| 17,0 | 4,2 |
| 18,0 | 4,6 |
| 19,0 | 4,8 |
| 20,0 | 5,0 |

Wichtige Informationen zu den Anwendungshinweisen:

Die Suspension zum Einnehmen muss vor jedem Gebrauch durch kräftiges Schütteln resuspendiert werden. Vor der Resuspension sieht das Arzneimittel wie ein fester Kuchen mit leicht opalisierendem Überstand aus.

Die Dosis ist unmittelbar nach der Resuspension zu entnehmen und anzuwenden. Es ist wichtig, dass die in Abschnitt 6.6 aufgeführten Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung der Dosis sorgfältig befolgt werden, um die Dosiergenauigkeit sicherzustellen.

Der Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal sollten dem Patienten bzw. der Pflegeperson zeigen, wie die oralen Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden, um sicherzustellen, dass die korrekte Menge gegeben wird und die Verordnung in ml angegeben ist.

Orfadin ist auch als 2 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg Kapseln für Patienten erhältlich, bei denen ihre Anwendung angebracht erscheint.

Es wird empfohlen, die Suspension zum Einnehmen gemeinsam mit Mahlzeiten einzunehmen, siehe Abschnitt 4.5.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

An der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen dürfen keine Nadeln, Infusionsschläuche oder anderen Vorrichtungen zur parenteralen Anwendung angebracht werden.

Orfadin ist nur zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mit Nitisinon behandelte Mütter dürfen nicht stillen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Überwachung der Therapie sollte alle 6 Monate erfolgen; bei Auftreten unerwünschter Ereignisse werden kürzere Abstände empfohlen.

Überwachung des Tyrosinspiegels im Plasma

Es wird empfohlen, vor Beginn der Nitisinonbehandlung und danach in regelmäßigen Abständen mindestens einmal pro Jahr eine Spaltlampen-Augenuntersuchung durchzuführen. Patienten, die während der Nitisinonbehandlung Sehstörungen aufweisen, müssen unverzüglich von einem Augenarzt untersucht werden.

HT-1: Es sollte festgestellt werden, ob der Patient/die Patientin seine/ihre Diätvorschrift befolgt, und die Tyrosinplasmakonzentration muss ermittelt werden. Liegt die Tyrosinplasmakonzentration über 500 µmol/l, muss die Tyrosin- und Phenylalaninaufnahme mit der Ernährung noch weiter eingeschränkt werden. Es wird nicht empfohlen, die Tyrosinplasmakonzentration durch eine Verringerung der Nitisinondosis oder ein Absetzen von Nitisinon zu verringern, da die Stoffwechselstörung zur Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten führen könnte.

AKU: Bei Patienten, die eine Keratopathie ausbilden, sind die Tyrosinspiegel im Plasma zu überwachen. Die Tyrosin- und Phenylalaninaufnahme mit der Ernährung ist einzuschränken, um die Tyrosinspiegel im Plasma unter 500 µmol/l zu halten. Zusätzlich sollte die Behandlung mit Nitisinon vorübergehend

abgesetzt und erst wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome abgeklungen sind.

Überwachung der Leberfunktion

HT-1: Die Leberfunktion muss regelmäßig mittels Leberfunktionsprüfungen und Leberabbildungsverfahren überwacht werden. Außerdem wird eine Überwachung des Alpha-Fetoprotein-Serumspiegels empfohlen. Ein Anstieg der Alpha-Fetoprotein-Serumkonzentration könnte ein Hinweis auf eine unangemessene Behandlung sein. Patienten mit ansteigendem Alpha-Fetoprotein oder Hinweisen auf Leberknötchen müssen stets im Hinblick auf eine maligne Lebererkrankung untersucht werden.

Überwachung der Thrombozyten und Leukozyten

Eine regelmäßige Überwachung der Thrombozyten und Leukozyten wird sowohl für HT-1- als auch AKU-Patienten empfohlen, da es während der klinischen Untersuchung zur HT-1 in einigen Fällen zu reversibler Thrombozytopenie und Leukopenie kam.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Nitisinon ist ein mäßiger Inhibitor von CYP 2C9. Die Behandlung mit Nitisinon kann daher zu erhöhten Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen, die überwiegend durch CYP 2C9 metabolisiert werden. Mit Nitisinon behandelte Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die über eine enge therapeutische Breite verfügen und durch CYP 2C9 metabolisiert werden, wie etwa Warfarin und Phenytoin, sollten sorgfältig überwacht werden. Eine Dosisanpassung dieser gleichzeitig angewendeten Arzneimittel kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Glycerol

Jeder ml enthält 500 mg. Eine 20-ml-Dosis der Suspension zum Einnehmen (10 g Glycerol) oder mehr kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Natrium

Jeder ml enthält 0,7 mg (0,03 mmol).

Natriumbenzoat

Jeder ml enthält 1 mg. Ein Anstieg des Bilirubins nach seiner Verdrängung von Albumin, die durch Benzoesäure und deren Salze verursacht wird, kann bei Frühchen und Reifgeborenen, die an einem Ikterus leiden, diesen Zustand verschlimmern und zu einem Kernikterus führen (unkonjugiertes Bilirubin lagert sich im Gehirngewebe ab). Eine engmaschige Überwachung der Bilirubinspiegel im Plasma eines Neugeborenen ist daher essenziell. Die Bilirubinspiegel sollten vor Behandlungsbeginn gemessen werden: im Falle deutlich erhöhter Bilirubinspiegel im Plasma sollte vor allem bei Frühchen mit Risikofaktoren wie Azidose und niedrigen Albuminspiegeln die Behandlung mit einem entsprechend abgewogenen Anteil einer Orfadin Kapsel anstelle der Suspension zum Einnehmen erwogen werden, bis sich die Plasmaspiegel des unkonjugierten Bilirubins normalisiert haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Nitisinon *in vitro* durch CYP 3A4 metabolisiert wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn Nitisinon gleichzeitig mit Inhibitoren oder Induktoren dieses Enzyms angewendet wird.

Auf der Grundlage von Daten einer klinischen Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit 80 mg Nitisinon im Steady-State ist Nitisinon ein mäßiger Inhibitor von CYP 2C9 (2,3-facher Anstieg der AUC von Tolbutamid), weshalb die Behandlung mit Nitisinon zu erhöhten Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen kann, die überwiegend durch CYP 2C9 metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nitisinon ist ein schwacher Induktor von CYP 2E1 (Verringerung der AUC von Chlorzoxazon um 30 %) und ein schwacher Inhibitor von OAT1 und OAT3 (1,7-facher Anstieg der AUC von Furosemid), jedoch kein Inhibitor von CYP 2D6 (siehe Abschnitt 5.2).

Mahlzeiten haben keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Nitisinon Suspension zum Einnehmen, eine Einnahme gemeinsam mit Mahlzeiten verringert jedoch die Resorptionsrate und führt daher zu geringeren Schwankungen des Serumspiegels innerhalb eines Dosisintervalls. Daher wird empfohlen, dass die Suspension zum Einnehmen zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird, siehe Abschnitt 4.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Nitisinon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Orfadin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sein denn, dass der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Nitisinon erfordert. Nitisinon passiert beim Menschen die Plazenta.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nitisinon in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurden schädliche postnatale Effekte durch die Exposition mit Nitisinon über die Muttermilch gezeigt. Daher dürfen Mütter während der Behandlung mit Nitisinon nicht stillen, da ein Risiko für den gestillten Säugling nicht auszuschließen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Nitisinon auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Orfadin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen, welche die Augen betreffen (siehe Abschnitt 4.8), können die Sehkraft beeinträchtigen. Bei beeinträchtigter Sehkraft

sollte der Patient bis zum Abklingen des Ereignisses kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Aufgrund seines Wirkungsmechanismus geht Nitisinon mit einer Erhöhung der Tyrosinkonzentrationen bei allen mit Nitisinon behandelten Patienten einher. Nebenwirkungen des Auges wie etwa Konjunktivitis, Hornhauttrübung, Keratitis, Photophobie und Augenschmerzen im Zusammenhang mit einer erhöhten Tyrosinkonzentration sind daher sowohl bei HT-1- als auch AKU-Patienten häufig. Andere häufige Nebenwirkungen in der HT-1-Population sind Thrombozytopenie, Leukopenie und Granulozytopenie. Dermatitis exfoliativa tritt gelegentlich auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach der MedDRA-Systemorganklasse und -Häufigkeitskategorie aufgeführt und basieren auf Daten aus klinischen Studien mit Patienten mit HT-1 bzw. AKU und der Anwendung bei HT-1 nach der Markteinführung. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100), selten (≥1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die Nitisinonbehandlung geht mit erhöhten Tyrosinkonzentrationen einher. Erhöhte Tyrosinkonzentrationen wurden bei HT-1- und AKU-Patienten mit Nebenwirkungen des Auges wie etwa Hornhauttrübungen und Hyperkeratoseläsionen in Verbindung gebracht. Eine eingeschränkte Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin mit der Ernährung sollte die mit dieser Art von Tyrosinämie as-

soziierten Nebenwirkungen beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zur HT-1 war Granulozytopenie nur gelegentlich schwer (< 0,5 × 10⁹/l) und wurde nicht mit Infektionen assoziiert. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der MedDRA-Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ verschwanden im Laufe der Nitisinonbehandlung.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei HT-1 basiert hauptsächlich auf der pädiatrischen Population, da eine Behandlung mit Nitisinon so früh wie möglich nach der Diagnose von hereditärer Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) beginnen sollte. Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung lassen nicht darauf schließen, dass das Sicherheitsprofil bei verschiedenen Untergruppen der pädiatrischen Population unterschiedlich ist oder sich vom Sicherheitsprofil erwachsener Patienten unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in

Deutschland dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich dem
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die unbeabsichtigte Einnahme von Nitisinon durch Personen mit normaler Ernährung (ohne Einschränkung der Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin) führt zu erhöhten Tyrosinkonzentrationen. Erhöhte Tyrosinkonzentrationen sind mit Nebenwirkungen auf Augen, Haut und das Nervensystem assoziiert. Eine Einschränkung von Tyrosin und Phenylalanin in der Ernährung sollte die mit dieser Art von Tyrosinämie assoziierten Nebenwirkungen begrenzen. Es stehen keine Informationen zur spezifischen Behandlung einer Überdosierung zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Sonstige Verschiedene Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X04.

Wirkmechanismus

Nitisinon ist ein kompetitiver Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase, dem zweiten Schritt des Tyrosinstoffwechsels. Durch die Hemmung des normalen Tyrosinabbaustoffwechsels bei Patienten mit HT-1 und AKU verhindert Nitisinon die Ansammlung schädlicher Metaboliten nach dem 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase-abhängigen Schritt.

Der biochemische Defekt bei HT-1 ist ein Mangel an Fumarylacetoacetylhydrolyase, dem Endenzym des Tyrosinkatabolismus-Pathway. Nitisinon verhindert die Ansammlung der toxischen Zwischenprodukte Malleylacetoacetat und Fumarylacetoacetat. Diese Zwischenprodukte werden anderenfalls zu den toxischen Metaboliten Succinylaceton und Succinylacetoacetat umgewandelt. Succinylaceton hemmt den Porphyrinsynthese-Pathway, wodurch es zur Ansammlung von 5-Aminolävulinat kommt.

Der biochemische Defekt bei AKU ist ein Mangel an Homogentisat-1,2-Dioxygenase, dem dritten Enzym im Tyrosinkatabolismus-Pathway. Nitisinon verhindert die Ansammlung des schädlichen Metaboliten Homogentisinsäure (HGA), die anderenfalls zu Ochronose in Gelenken und Knorpelgewebe und dadurch zur Ausbildung der klinischen Merkmale der Erkrankung führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit HT-1 führt die Nitisinonbehandlung zu einem normalisierten Porphyrinstoffwechsel mit normaler Porphobilinogen-Synthaseaktivität in den Erythrozyten und normalem 5-Aminolävulinat-Urinspiegel, verringerter Ausscheidung von Succinylaceton im Harn, Anstieg der Tyrosinkonzentration im Plasma und erhöhter Ausscheidung von Phenolsäuren im Harn. Die verfügbaren Daten aus einer klinischen Studie weisen darauf hin, dass sich bei über 90% der Patienten der Succinylaceton-Urinspiegel während der ersten Behandlungswoche normalisiert. Succinylaceton sollte bei richtig eingestellter Nitisinondosis im Urin oder Plasma nicht nachweisbar sein.

| Systemorganklassen gemäß MedDRA | Häufigkeit bei HT-1 | Häufigkeit bei AKU ¹ | Nebenwirkung |
|--|---------------------|---------------------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Häufig | Bronchitis, Pneumonie |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Häufig | | Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie |
| | Gelegentlich | | Leukozytose |
| Augenerkrankungen | Häufig | | Konjunktivitis, Hornhauttrübung, Keratitis, Photophobie (Lichtscheu) |
| | | Sehr häufig ² | Keratopathie |
| | Häufig | Sehr häufig ² | Augenschmerzen |
| | Gelegentlich | | Blepharitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich | | Dermatitis exfoliativa, erythematöser Ausschlag |
| | Gelegentlich | Häufig | Pruritus, Ausschlag |
| Untersuchungen | Sehr häufig | Sehr häufig | Erhöhte Tyrosinkonzentration |

¹ Die Häufigkeit bezieht sich auf eine klinische Studie zur AKU.

² Erhöhte Tyrosinspiegel sind mit Nebenwirkungen des Auges verbunden. Die Patienten in der AKU-Studie hielten keine Tyrosin- und Phenylalanin-beschränkte Ernährung ein.

Bei Patienten mit AKU reduziert die Nitisinonbehandlung die Ansammlung von HGA. Verfügbare Daten einer klinischen Studie zeigen nach 12-monatiger Behandlung mit Nitisinon eine Reduktion der HGA im Urin um 99,7% und im Serum um 98,8% im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei HT-1

Die klinische Studie war unverblindet und nicht kontrolliert. In der Studie betrug die Anwendungshäufigkeit zweimal täglich. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 2, 4 und 6 Jahren der Nitisinonbehandlung sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

| NTBC-Studie (n = 250) | | | |
|--------------------------------|---------|---------|---------|
| Alter zu Beginn der Behandlung | 2 Jahre | 4 Jahre | 6 Jahre |
| ≤ 2 Monate | 93 % | 93 % | 93 % |
| ≤ 6 Monate | 93 % | 93 % | 93 % |
| > 6 Monate | 96 % | 95 % | 95 % |
| Gesamt | 94 % | 94 % | 94 % |

Daten einer als historische Kontrolle verwendeten Studie (van Spronsen et al., 1994) zeigten die folgenden Überlebenswahrscheinlichkeiten.

| Alter beim Auftreten von Symptomen | 1 Jahr | 2 Jahre |
|------------------------------------|--------|---------|
| < 2 Monate | 38 % | 29 % |
| > 2–6 Monate | 74 % | 74 % |
| > 6 Monate | 96 % | 96 % |

Die Nitisinonbehandlung führte den Ergebnissen zufolge außerdem zu einem (im Vergleich mit historischen Daten über die ausschließliche Behandlung mit Ernährungseinschränkungen) verringerten Risiko für die Entstehung von Leberzellkarzinomen. Es wurde festgestellt, dass die frühzeitige Einleitung der Behandlung zu einer weiteren Verringerung des Risikos für die Entstehung von Leberzellkarzinomen führte.

In der nachstehenden Tabelle sind die 2-, 4- und 6-Jahres-Wahrscheinlichkeiten für das Nicht-Auftreten eines Leberzellkarzinoms (HCC) während der Nitisinonbehandlung bei Patienten aufgeführt, die zu Beginn der Behandlung höchstens 24 Monaten bzw. älter als 24 Monate waren:

Siehe Tabelle unten.

Eine internationale Untersuchung von HT-1-Patienten, die ausschließlich eine Behandlung mit Ernährungseinschränkungen erhielten, zeigte, dass bei 18% aller Patienten ab 2 Jahren ein HCC diagnostiziert wurde.

In einer Studie mit 19 HT-1-Patienten wurden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der einmal täglichen Dosierung mit der zweimal täglichen Dosierung verglichen. Zwischen der einmal täglichen und der zweimal täglichen Dosierung wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) oder anderer Sicherheitsbeurteilungen

festgestellt. Bei keinem der Patienten war am Ende der einmal täglichen Behandlungsperiode Succinylaceton (SA) nachweisbar. Die Studie deutet darauf hin, dass die einmal tägliche Gabe in allen Altersgruppen der Patienten sicher und wirksam ist. Die Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg sind jedoch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei AKU

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 10 mg Nitisinon einmal täglich bei der Behandlung erwachsener Patienten mit AKU wurden in einer randomisierten, Gutachter-verblindeten, 48-monatigen Parallelgruppenstudie mit 138 Patienten (davon 69 mit Nitisinonbehandlung) belegt. Primärer Endpunkt war die Wirkung auf die HGA-Spiegel im Urin; nach 12-monatiger Nitisinonbehandlung waren die Spiegel im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten um 99,7% reduziert. Die Behandlung mit Nitisinon hatte im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle einen statistisch signifikanten positiven Effekt auf cAKUSSI, Augenpigmentierung, Ohrenpigmentierung, Osteopenie der Hüfte und Anzahl der schmerzenden Wirbelsäulenbereiche. Der cAKUSSI ist ein zusammengesetzter Score, der Augen- und Ohrenpigmentierung, Nieren- und Prostatasteine, Aortenstenose, Osteopenie, Knochenfrakturen, Sehnen-/Bänder-/Muskelrisse, Kyphose, Skoliose, Gelenkersätze und andere Manifestationen der AKU berücksichtigt. Demnach führten die erniedrigten HGA-Spiegel in Patienten, die Nitisinon erhielten, zu einer Reduktion der ochronotischen Vorgänge und reduzierten klinischen Manifestationen, was auf eine abgeschwächte Krankheitsprogression hindeutet.

Augenereignisse wie Keratopathie und Augenschmerzen, Infektionen, Kopfschmerzen und Gewichtszunahme wurden von Patienten, die Nitisinon erhielten, häufiger gemeldet als von unbehandelten Patienten. Eine Keratopathie führte bei 14% der mit Nitisinon behandelten Patienten zu einem vorübergehenden oder dauerhaften Absetzen der Behandlung, war aber bei Abbruch der Nitisinonbehandlung reversibel.

Es liegen keine Daten für Patienten > 70 Jahre vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisher wurden keine formalen Absorptions-, Verteilungs-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsstudien mit Nitisinon durchgeführt. Bei 10 gesunden männlichen Probanden betrug die (mediane) Endhalbwertszeit von Nitisinon in Plasma nach Gabe einer Einzeldosis von Nitisinonkapseln (1 mg/kg Körpergewicht) 54 Stunden (zwischen 39 und 86 Stunden). In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse an einer Gruppe von 207 HT-1-Patienten wurde eine Clearance von 0,0956 l/kg Körpergewicht/Tag und eine Halbwertszeit von 52,1 Stunden ermittelt.

In *In-vitro*-Studien unter Anwendung von humanen Lebermikrosomen und cDNA-exprimierten P450-Enzymen wurde eine beschränkte CYP 3A4-vermittelte Metabolisierung nachgewiesen.

Auf der Grundlage von Daten einer klinischen Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit 80 mg Nitisinon im Steady-State verursachte Nitisinon einen 2,3-fachen Anstieg der AUC_∞ des CYP 2C9-Substrats Tolbutamid, was auf eine mäßige Hemmung von CYP 2C9 hindeutet. Nitisinon verursachte eine Verringerung der AUC_∞ von Chlorzoxazon um etwa 30%, was auf eine schwache Induktion von CYP 2E1 hindeutet. Nitisinon ist kein Inhibitor von CYP 2D6, denn die AUC_∞ von Metoprolol wurde durch die Anwendung von Nitisinon nicht beeinflusst. Die AUC_∞ von Furosemid stieg um das 1,7-Fache an, was auf eine schwache Hemmung von OAT1/OAT3 hindeutet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Studien ist nicht zu erwarten, dass Nitisinon den durch CYP 1A2, 2C19 oder 3A4 vermittelten Metabolismus hemmt oder CYP 1A2, 2B6 oder 3A4/5 induziert. Es ist nicht zu erwarten, dass Nitisinon den durch P-gp, BCRP oder OCT2 vermittelten Transport hemmt. Es wird nicht erwartet, dass die im klinischen Umfeld erreichte Plasmakonzentration von Nitisinon den durch OATP1B1 oder OATP1B3 vermittelten Transport hemmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nitisinon zeigte embryofetale Toxizität bei Maus und Kaninchen unter klinisch relevanten Dosierungen. Beim Kaninchen induzierte Nitisinon einen dosisabhängigen Anstieg von Missbildungen (Nabelhernie und Gastroschisis) ab einer 2,5-fachen maximalen emp-

| NTBC-Studie (n = 250) | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---|-------------------|-------------------|
| | Anzahl Patienten | | | | Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten eines HCC (95%-Konfidenzintervall) | | |
| | zu Beginn | nach 2 Jahren | nach 4 Jahren | nach 6 Jahren | nach 2 Jahren | nach 4 Jahren | nach 6 Jahren |
| Alle Patienten | 250 | 155 | 86 | 15 | 98 % (95; 100) | 94 % (90; 98) | 91 % (81; 100) |
| Alter zu Beginn ≤ 24 Monate | 193 | 114 | 61 | 8 | 99 % (98; 100) | 99 % (97; 100) | 99 % (94; 100) |
| Alter zu Beginn > 24 Monate | 57 | 41 | 25 | 8 | 92 % (84; 100) | 82 % (70; 95) | 75 % (56; 95) |

fohlenen humantherapeutischen Dosierung (2 mg/kg/Tag).

Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen zeigte eine statistisch signifikante Reduzierung der Überlebensraten und des Wachstums der Nachkommen während der Abstillperiode bei Dosierungen in Höhe des 125- bzw. des 25-fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis, mit Tendenz zu einem negativen Effekt hinsichtlich des Überlebens der Nachkommen ab einer Dosis von 5 mg/kg/Tag. Bei Ratten führte eine Exposition über die Milch zu einer Verringerung des durchschnittlichen Gewichts der Nachkommen sowie zu Hornhautläsionen.

In *In-vitro*-Studien wurden keine mutagenen Effekte, aber schwache klastogene Effekte beobachtet. Hinweise auf eine *In-vivo*-Genotoxizität wurden nicht festgestellt (Mikrokerntest an der Maus und Test zur unplanmäßigen DNA-Synthese an Mausleber). Nitisinon zeigte in einer 26-wöchigen Studie zur Karzinogenität an transgenen Mäusen (TgrasH2) kein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hypromellose
- Glycerol
- Polysorbat 80
- Natriumbenzoat (E211)
- Citronensäure-Monohydrat
- Natriumcitrat
- Erdbeer-Aroma (künstlich)
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem Anbruch beträgt die Gebrauchsstabilität einmalig 2 Monate bei einer Temperatur von nicht über 25 °C; danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern. Nicht einfrieren.
Aufrecht aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100-ml-Braunglasflasche (Typ III) mit kindergesichertem HDPE-Schraubdeckel mit Versiegelung und Originalitätsschutz. Jede Flasche enthält 90 ml Suspension zum Einnehmen.
Jede Packung enthält eine Flasche, einen LDPE-Flaschenadapter und 3 Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen (PP) (1 ml, 3 ml und 5 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Suspension zum Einnehmen muss vor jedem Gebrauch durch kräftiges

Schütteln resuspendiert werden. Vor der Resuspension sieht das Arzneimittel wie ein fester Kuchen mit leicht opalisierendem Überstand aus. Die Dosis ist unmittelbar nach der Resuspension zu entnehmen und anzuwenden. Es ist wichtig, dass die nachfolgend aufgeführten Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung der Dosis sorgfältig befolgt werden, um die Dosiergenauigkeit sicherzustellen.

Die drei Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (1 ml, 3 ml und 5 ml) sind zur genauen Abmessung der verschriebenen Dosis vorgesehen. Der Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal sollten dem Patienten bzw. der Pflegeperson zeigen, wie die Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden, um sicherzustellen, dass das korrekte Volumen gegeben wird.

Zubereitung einer neuen Flasche des Arzneimittels zum erstmaligen Gebrauch:

Vor Entnahme der ersten Dosis Flasche kräftig schütteln, da die Partikel während langer Lagerung auf dem Flaschenboden einen festen Kuchen bilden.

Abbildung A.



Abbildung B.

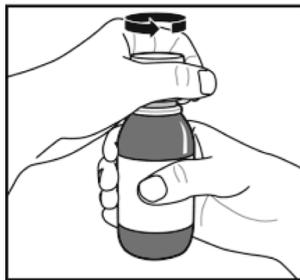
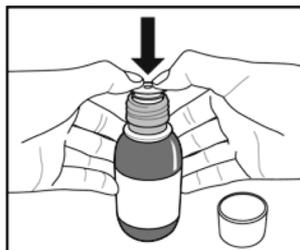


Abbildung C.



1. Die Flasche aus dem Kühlschrank nehmen und das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf dem Flaschenetikett vermerken.
2. Die Flasche **mindestens 20 Sekunden** lang kräftig schütteln, bis sich der feste Kuchen am Flaschenboden vollständig aufgelöst hat (Abbildung A).

3. Den kindergesicherten Schraubdeckel abnehmen, indem fest darauf gedrückt und er dann gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird (Abbildung B).
4. Die offene Flasche auf einen Tisch stellen und den Kunststoffadapter soweit wie möglich in den Flaschenhals drücken (Abbildung C). Die Flasche mit dem kindergesicherten Schraubdeckel verschließen.

Zur Dosierung siehe die Anweisungen unter „Zubereitung einer Arzneimitteldosis“.

Zubereitung einer Arzneimitteldosis

Abbildung D.



Abbildung E.

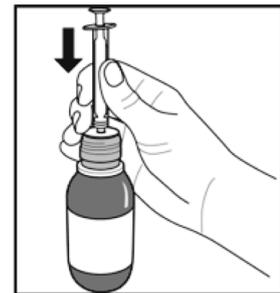
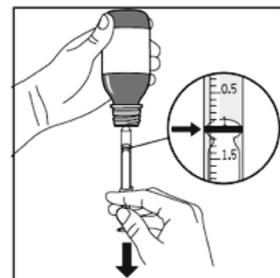


Abbildung F.



1. Die Flasche **mindestens 5 Sekunden** lang kräftig schütteln (Abbildung D).
2. Die Flasche unmittelbar danach öffnen, indem der kindergesicherte Schraubdeckel abgenommen wird.
3. Den Kolben im Spritzenkörper ganz nach unten drücken.
4. Die Flasche aufrecht auf eine ebene Oberfläche stellen und die Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen fest durch die Öffnung des Adapters auf dem Flaschenhals einführen (Abbildung E).
5. Die Flasche mit der eingeführten Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen vorsichtig umdrehen (Abbildung F).
6. Zur Entnahme der verschriebenen Dosis (ml) den Kolben **langsam** abwärts ziehen, bis der obere Rand des schwarzen Ringes genau mit der Markierung

der Dosis übereinstimmt (Abbildung F). Wenn sich Luftblasen in der gefüllten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen befinden, den Kolben nach oben drücken, bis die Luftblasen verschwunden sind. Den Kolben dann wieder abwärts ziehen, bis der obere Rand des schwarzen Ringes genau mit der Markierung der Dosis übereinstimmt.

7. Die Flasche wieder in aufrechte Position stellen und die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abnehmen, indem diese vorsichtig aus der Flasche gedreht wird.
8. Die Dosis sollte sofort (unverdünnt) in den Mund gegeben werden, um eine Verklumpung in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu vermeiden. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen **langsam** entleeren, um ein korrektes Schlucken zu ermöglichen; ein zu schnelles Spritzen des Arzneimittels kann Verschlucken verursachen.
9. Den kindergesicherten Schraubdeckel nach dem Gebrauch wieder aufsetzen. Den Flaschenadapter nicht entfernen.
10. Die Flasche bei einer Temperatur von nicht über 25 °C oder im Kühlschrank lagern.

Reinigung

Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen **sofort** mit Wasser reinigen. Den Spritzenkörper und Kolben trennen und beide Teile unter Wasser abspülen. Überschüssiges Wasser abschütteln und die beiden Spritzenteile trocknen lassen. Vor der nächsten Dosiszubereitung wieder zusammenfügen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/303/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. Februar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

09/04/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

