

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nityr 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Nitisinon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 102,99 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis beigefarbene, runde (7 mm) flache Tablette, die hellgelbe bis braune Flecken aufweisen können und die Markierungen „10“ auf der einen und „L“ auf der anderen Seite tragen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Angeborene Tyrosinämie Typ 1 (HT-1)

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

Alkaptonurie (AKU)

Nityr 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 Nityr bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren mit AKU ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind nicht zum Zerkleinern für weitere Stärken geeignet.

Für Patienten, die weitere Stärken benötigen (d. h. zwischen Vielfachen von 10 mg oder weniger als 10 mg) stehen andere Arzneimittel mit geringeren Stärken zur Verfügung.

Für pädiatrische Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben, stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

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.

Lactose

Patienten mit den seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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).

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).

Mit Nityr wurde eine Studie zum Einfluss der Nahrungsaufnahme durchgeführt. Die Studie zeigte, dass Nityr mit oder ohne Nahrung gegeben werden kann, ohne dass sich dies auf die Bioverfügbarkeit auswirkt.

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. Nityr darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei 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

Nityr 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 einer 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Zusammenfassung der in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen

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

¹Die 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.

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 assoziierten Nebenwirkungen beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zur HT-1 war Granulozytopenie nur gelegentlich schwer ($< 0,5 \times 10^9 /l$) 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X04.

Wirkmechanismus

Nitisinon ist ein kompetitiver Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase, vorausgeht 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 Maleylacetoacetat 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 Knorpelgeweben 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.

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.

Tabelle 2. Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Behandlung mit Nitisinon

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.

Tabelle 3. Überlebenswahrscheinlichkeit basierend auf historischer Kontrolle

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:

Tabelle 4. Wahrscheinlichkeit, dass sich HCC während der Behandlung mit Nitisinon nicht entwickelt

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)

> 24 Monate							
----------------	--	--	--	--	--	--	--

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 unbehandelter Kontrollgruppe 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, 9 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 23 gesunden Freiwilligen betrug die (mediane) Endhalbwertszeit von Nitisinon in Plasma nach Gabe einer Einzeldosis von Nityr-Tabletten (10 mg) 59 Stunden (zwischen 41 und 74 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 empfohlenen 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

Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Während der Dauer der Haltbarkeit kann der Patient die Flasche nach erstmaligem Öffnen über einen Zeitraum von 2 Monaten lagern, danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rechteckige 75 ml-Flasche aus HDPE mit manipulationssicherem und kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen. Jede Flasche enthält 60 Tabletten. Jeder Umkarton enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1290/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nityr 10 mg Tabletten
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Dauer der Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 2 Monate.
Öffnungsdatum:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1290/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nityr 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nityr 10 mg Tabletten
Nitisinon
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Tabletten

6. WEITERE ANGABEN

Enthält Lactose

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor licht zu schützen

Dauer der Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen: 2 Monate

Öffnungsdatum:

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, Irland

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Nityr 10 mg Tabletten Nitisinon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nityr und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nityr beachten?
3. Wie ist Nityr einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nityr aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nityr und wofür wird es angewendet?

Nityr enthält den Wirkstoff Nitisinon. Nityr wird eingesetzt zur Behandlung:

- einer seltenen Erkrankung, die bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern als angeborene Tyrosinämie Typ 1 bezeichnet wird
- einer seltenen Erkrankung bei Erwachsenen, die als Alkaptonurie (AKU) bezeichnet wird

Bei diesen Erkrankungen kann Ihr Körper die Aminosäure Tyrosin (Aminosäuren sind die Bausteine unserer Proteine) nicht vollständig abbauen. Dies führt zur Bildung von schädlichen Stoffen, die sich in Ihrem Körper anreichern. Nityr blockiert den Abbau von Tyrosin, und somit werden die schädlichen Stoffe nicht gebildet.

Bei der Behandlung der angeborenen Tyrosinämie Typ 1 müssen Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine spezielle Diät einhalten, da das Tyrosin nun im Körper verbleibt. Diese spezielle Diät basiert auf einer eingeschränkten Zufuhr von Tyrosin und Phenylalanin (einer weiteren Aminosäure).

Bei der Behandlung der AKU kann Ihr Arzt Sie anweisen, eine spezielle Diät einzuhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nityr beachten?

Nityr darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Nitisinon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sie dürfen nicht stillen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nityr einnehmen,

- Ein Augenarzt wird vor Beginn der Behandlung mit Nitisinon und danach in regelmäßigen Abständen Ihre Augen untersuchen. Wenn Sie rote Augen oder andere Anzeichen von Wirkungen auf die Augen feststellen, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, um eine Augenuntersuchung zu veranlassen. Augenprobleme könnten darauf hindeuten, dass die Ernährungseinschränkungen nicht ausreichend sind (siehe Abschnitt 4).

Während der Behandlung werden Blutproben entnommen, damit Ihr Arzt prüfen kann, ob die Behandlung ausreichend ist, und um sicherzustellen, dass keine möglichen Nebenwirkungen auftreten, die zu Bluterkrankungen führen können.

Wenn Sie Nityr zur Behandlung der angeborenen Tyrosinämie Typ 1 erhalten, wird Ihre Leber in regelmäßigen Abständen untersucht werden, da die Erkrankung die Leber schädigt.

Alle 6 Monate ist eine Kontrolle durch Ihren Arzt erforderlich. Beim Auftreten etwaiger Nebenwirkungen werden häufigere Kontrollen empfohlen.

Einnahme von Nityr zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nityr kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören:

- Arzneimittel gegen Epilepsie (wie etwa Phenytoin)
- Arzneimittel gegen Blutgerinnung (wie etwa Warfarin)

Einnahme von Nityr zusammen mit Nahrungsmitteln

Nityr kann während ihrer Behandlung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit dieses Arzneimittels wurde nicht an schwangeren und stillenden Frauen untersucht. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Sollten Sie schwanger werden, müssen Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt wenden.

Sie dürfen nicht stillen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt „Nityr darf nicht eingenommen werden“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie allerdings Nebenwirkungen mit Beeinträchtigung der Sehkraft bemerken, sollten Sie weder ein Fahrzeug führen, noch Maschinen bedienen, bis sich Ihre Sehkraft wieder normalisiert hat (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Nityr enthält Lactose

Bitte nehmen Sie Nityr erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Nityr einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bei der angeborenen Tyrosinämie Typ 1 sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Behandlung der Erkrankung verfügt.

Bei der angeborenen Tyrosinämie Typ 1 beträgt die empfohlene Tagesdosis 1 mg pro kg Körpergewicht zum Einnehmen. Ihr Arzt wird die Dosis individuell anpassen.

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.

Bei der AKU beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich.

Patienten, die Probleme beim Schlucken von Nityr Tabletten im Ganzen haben, sollten andere Nitisinon-Darreichungsformen wählen.

Wenn Sie eine größere Menge von Nityr eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Nityr vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Sollten Sie die Einnahme vergessen haben, so wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Nityr abbrechen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass das Arzneimittel nicht richtig wirkt. Ändern Sie die Dosis nicht oder brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sollten Sie irgendwelche Nebenwirkungen an Ihren Augen bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, um eine Augenuntersuchung zu veranlassen. Die Nitisinonbehandlung geht mit erhöhten Tyrosinkonzentrationen im Blut einher, die Augenbeschwerden verursachen können. Bei Patienten mit angeborener Tyrosinämie Typ 1 häufig berichtete Nebenwirkungen des Auges (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) infolge erhöhter Tyrosinkonzentrationen sind Augenentzündung (Konjunktivitis), Hornhauttrübungen und Hornhautentzündung (Keratitis), Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und Augenschmerzen. Eine Entzündung der Augenlider (Blepharitis) tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Bei Patienten mit AKU sind Augenreizung (Keratopathie) und Augenschmerzen sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die von Patienten mit angeborener Tyrosinämie Typ 1 berichtet wurden:

Sonstige häufige Nebenwirkungen

- Verringerte Anzahl von Thrombozyten (Thrombozytopenie) und Leukozyten (Leukopenie), Verminderung der Granulozyten (Granulozytopenie).

Sonstige gelegentliche Nebenwirkungen

- Erhöhte Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Juckreiz (Pruritus), Hautentzündung (Dermatitis exfoliativa), Hautausschlag

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die von Patienten mit AKU berichtet wurden:

Sonstige häufige Nebenwirkungen

- Entzündung der Bronchien
- Lungenentzündung
- Juckreiz (Pruritus), Hautausschlag.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nityr aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach "verwendbar bis/EXP" angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Während der Dauer der Haltbarkeit kann der Patient die Flasche nach erstmaligem Öffnen über einen Zeitraum von 2 Monaten lagern, danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nityr enthält

- Der Wirkstoff ist Nitisinon
- Jede Tablette enthält 10 mg Nitisinon
- Die sonstigen Bestandteile sind Glyceroldibehenat (Ph.Eur.) und Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Nityr enthält Lactose“).

Wie Nityr aussieht und Inhalt der Packung

Nityr sind weiße bis beige, runde flache Tabletten, die hellgelbe bis braune Flecken aufweisen können und die Markierungen „10“ auf der einen und „L“ auf der anderen Seite tragen.

Nityr ist in einer Flasche mit 60 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

D02 R296, Irland

Hersteller

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath,

K32 YD60, Irland

Sciensus International B.V.

Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.