

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 weniger als 120 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis beige-farbene, runde (7 x 2,3 mm) flache Tabletten, 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

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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).

Die empfohlene initiale Dosis 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

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).

Spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

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.

Art der Anwendung

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind nicht zum Zerbrechen 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

Überwachung des Tyrosinspiegels im Plasma

Es wird empfohlen, vor Beginn der Nitisinonbehandlung eine Spaltlampen-Augenuntersuchung durchzuführen. Patienten, die während der Nitisinonbehandlung Sehstörungen aufweisen, müssen unverzüglich von einem Augenarzt untersucht werden. 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.

Überwachung der Leberfunktion

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 empfohlen, da es während der klinischen Untersuchung in einigen Fällen zu reversibler Thrombozytopenie und Leukopenie kam.

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

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

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 *In-vitro*-Studien ist nicht zu erwarten, dass Nitisinon den durch CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 vermittelten Metabolismus hemmt.

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.

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 häufig. Andere häufige Nebenwirkungen 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 Studie und Anwendung nach der Markteinführung. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie
	Gelegentlich	Leukozytose
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Hornhauttrübung, Keratitis, Photophobie (Lichtscheu), Augenschmerzen
	Gelegentlich	Blepharitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis exfoliativa, erythematöser Ausschlag, Pruritus
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Tyrosinkonzentration

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nitisinonbehandlung geht mit erhöhten Tyrosinkonzentrationen einher. Erhöhte Tyrosinkonzentrationen wurden 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 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 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

Der biochemische Defekt bei angeborener Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) ist ein Mangel an Fumarylacetoacetylhydrolyase, dem Endenzym des Tyrosinkatabolismus-Pathway. Nitisinon ist ein kompetitiver Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase, eines Enzyms, das im Tyrosinkatabolismus-Pathway der Fumarylacetoacetylhydrolyase vorausgeht. Durch die Hemmung des normalen Tyrosinabbaustoffwechsels bei Patienten mit HT-1 verhindert Nitisinon die Ansammlung der toxischen Zwischenprodukte Maleylacetoacetat und Fumarylacetoacetat. Bei Patienten mit HT-1 werden diese Zwischenprodukte zu den toxischen Metaboliten Succinylaceton und Succinylacetoacetat umgewandelt. Succinylaceton hemmt den Porphyrinsynthese-Pathway, wodurch es zur Ansammlung von 5-Aminolävulinat kommt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Nitisinonbehandlung führt 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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:

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)

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.

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.

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

Glyceroldibehentat
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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rechteckige 75 ml-Flaschen 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 Ltd.
Bailey Grundy Barrett Building
Little St Mary's Lane,
CB2 1RR, Cambridge,
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1290/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

Central Pharma (Contract Packing) Limited
Caxton Road
Elms Industrial Estate
Bedford
Bedfordshire
MK41 0XZ
Vereinigtes Königreich

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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

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

Zum Schutz vor Licht in der Originalflasche lagern.
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 Ltd.
Bailey Grundy Barrett Building
Little St Mary's Lane, CB2 1RR, Cambridge,
Vereinigtes Königreich

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

Zum Schutz vor Licht in der Originalflasche lagern.

Dauer der Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen – 2 Monate

Öffnungsdatum:

Cycle Pharmaceuticals Ltd.

CB2 1RR, Cambridge, UK

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?

Der Wirkstoff von Nityr ist Nitisinon. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung einer seltenen Erkrankung eingesetzt, die bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern als angeborene Tyrosinämie Typ 1 bezeichnet wird.

Bei dieser Erkrankung 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.

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel müssen Sie 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).

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,

- 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.

Ihre Leber wird 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.

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.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Behandlung der Erkrankung (hereditäre Tyrosinämie Typ 1) verfügt.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 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.

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. Häufige 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).

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

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 nach dem auf der Flasche nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ 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 zum Schutz vor Licht lagern.

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 und Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Nityr enthält Lactose“).

Wie Nityr aussieht und Inhalt der Packung

Die Tabletten sind weiße bis beigefarbene, runde flache Tabletten, die hellgelbe bis braune Flecken aufweisen können und die Markierungen „10“ auf der einen und „L“ auf der anderen Seite tragen. Die Tabletten sind in rechteckigen 75 ml-Flaschen aus Kunststoff mit manipulationssicherem und kindersicherem Verschluss verpackt. Jede Flasche enthält 60 Tabletten. Jeder Karton enthält 1 Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Cycle Pharmaceuticals Ltd.
Bailey Grundy Barrett Building
Little St Mary's Lane,
CB2 1RR, Cambridge,
UK

Hersteller

Central Pharma Contract Packaging Limited
MK41 0XZ, Bedford
UK

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.