

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orfadin 2 mg Hartkapseln
Orfadin 5 mg Hartkapseln
Orfadin 10 mg Hartkapseln
Orfadin 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 2 mg Nitisinon.
Jede Kapsel enthält 5 mg Nitisinon.
Jede Kapsel enthält 10 mg Nitisinon.
Jede Kapsel enthält 20 mg Nitisinon.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.
Weiße opake Kapseln (6 x 16 mm) mit der schwarzfarbenen Prägung „NTBC 2mg“ auf der Kapsel.
Weiße opake Kapseln (6 x 16 mm) mit der schwarzfarbenen Prägung „NTBC 5mg“ auf der Kapsel.
Weiße opake Kapseln (6 x 16 mm) mit der schwarzfarbenen Prägung „NTBC 10mg“ auf der Kapsel.
Weiße opake Kapseln (6 x 16 mm) mit der schwarzfarbenen Prägung „NTBC 20mg“ auf der Kapsel.
Die Kapseln enthalten ein weiß- bis weißgraufarbenes Pulver.

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 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

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 Kapsel kann geöffnet und der Inhalt vor der Einnahme in einer geringen Menge Wasser oder Diätflüssigkeit suspendiert werden.

Orfadin ist auch als eine 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche erhältlich, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Kapseln haben.

Es wird empfohlen, bei Einleitung der Nitisinonbehandlung zusammen mit einer Mahlzeit diese Praxis auch routinemäßig weiterzuführen, siehe Abschnitt 4.5.

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 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. 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.

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).

Es wurden keine formalen Studien zu Ernährungswechselwirkungen mit Orfadin Hartkapseln durchgeführt. Nitisinon wurde allerdings während der Gewinnung der Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsdaten mit Mahlzeiten gegeben. Daher wird empfohlen, dass bei Einleitung der Nitisinonbehandlung mit Orfadin Hartkapseln zusammen mit einer Mahlzeit diese Praxis auch routinemäßig weitergeführt 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.

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 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 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 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

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Schellack

Propylenglycol

Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Während der Dauer der Haltbarkeit kann der Patient die Kapseln einmalig über einen Zeitraum von 2 Monaten (für 2 mg Kapseln) oder 3 Monate (für 5 mg, 10 mg und 20 mg Kapseln) bei einer Temperatur von nicht über 25°C lagern; danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2°C-8°C) lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE mit manipulationssicherem Verschluss aus LDPE. Die Flasche enthält 60 Kapseln. Jede Packung 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

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/303/001
EU/1/04/303/002
EU/1/04/303/003
EU/1/04/303/004

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

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

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.

Weißer, leicht viskose opake Suspension.

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 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

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 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 graduert. 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- Appli- kations- spritze für Zuberei- tungen zum Ein- nehmen (0,01-ml- Graduie- rung)	Orfadin-Dosis		3-ml- Appli- kations- spritze für Zuberei- tungen zum Ein- nehmen (0,1-ml- Graduie- rung)	Orfadin-Dosis		5-ml- Appli- kations- spritze für Zuberei- tungen zum Ein- nehmen (0,2-ml- Graduie- rung)	Orfadin-Dosis	
	mg	ml		mg	ml		mg	ml
	1,00	0,25		4,5	1,1		13,0	3,2
	1,25	0,31		5,0	1,3		14,0	3,6
	1,50	0,38		5,5	1,4		15,0	3,8
	1,75	0,44		6,0	1,5		16,0	4,0
	2,00	0,50		6,5	1,6		17,0	4,2
	2,25	0,56		7,0	1,8		18,0	4,6
	2,50	0,63		7,5	1,9		19,0	4,8
	2,75	0,69		8,0	2,0		20,0	5,0
	3,00	0,75		8,5	2,1			
	3,25	0,81		9,0	2,3			
	3,50	0,88		9,5	2,4			
	3,75	0,94		10,0	2,5			
	4,00	1,00		10,5	2,6			
				11,0	2,8			
				11,5	2,9			
				12,0	3,0			

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 Applikationsspritzen 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

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. 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.

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.

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 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 Verschiedene 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 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 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

Hypromellose
Glycerol
Polysorbat 80
Natriumbenzoat (E211)
Citronensäure-Monohydrat

Natriumcitrat
Erdbeer-Aroma (künstlich)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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 Applikationsspritzen 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 Applikationsspritzen 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 Applikationsspritze 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.

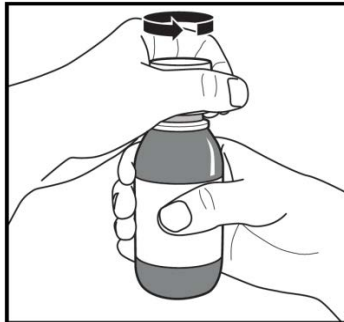


Abbildung B.

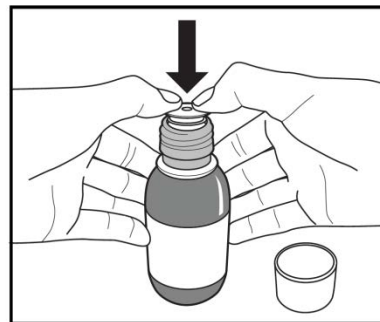


Abbildung C.

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

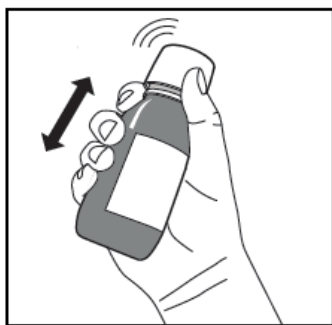


Abbildung D.

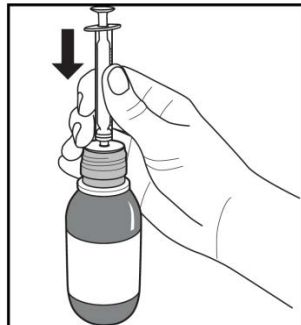


Abbildung E.

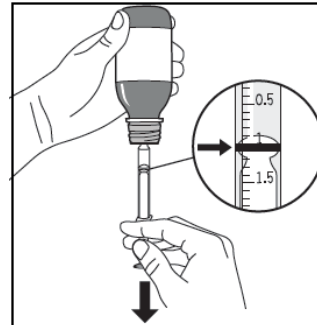


Abbildung F.

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 Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen fest durch die Öffnung des Adapters auf dem Flaschenhals einführen (Abbildung E).
5. Die Flasche mit der eingeführten Applikationsspritze 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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH 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

2 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg Hartkapseln:

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Prismavägen 2
SE-141 75 Kungens Kurva
Schweden

4 mg/ml Suspension zum Einnehmen:

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Celsiusgatan 43
SE-212 14 Malmö
Schweden

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**

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

Orfadin 2 mg Hartkapseln
Orfadin 5 mg Hartkapseln
Orfadin 10 mg Hartkapseln
Orfadin 20 mg Hartkapseln
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 2 mg Nitisinon.
Jede Kapsel enthält 5 mg Nitisinon.
Jede Kapsel enthält 10 mg Nitisinon.
Jede Kapsel enthält 20 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

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

Im Kühlschrank lagern.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/303/001
EU/1/04/303/002
EU/1/04/303/003
EU/1/04/303/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orfadin 2 mg
Orfadin 5 mg
Orfadin 10 mg
Orfadin 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT

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

Orfadin 2 mg Hartkapseln
Orfadin 5 mg Hartkapseln
Orfadin 10 mg Hartkapseln
Orfadin 20 mg Hartkapseln
Nitisinon
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. VERFALLDATUM

EXP

5. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

2 mg: Im Kühlschrank lagern. Das Arzneimittel kann einmalig für 2 Monate bei einer Temperatur von nicht über 25°C gelagert werden; danach muss es entsorgt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Im Kühlschrank lagern. Das Arzneimittel kann einmalig für 3 Monate bei einer Temperatur von nicht über 25°C gelagert werden; danach muss es entsorgt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

7. INHALT NACH EINHEITEN

60 Kapseln

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orfadin 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 4 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
1 Flasche à 90 ml, 1 Flaschenadapter, 3 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen
(1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage sorgfältig beachten.
Nur 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

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/303/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orfadin 4 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orfadin 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 4 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
90 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage sorgfältig beachten.
Nur 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

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht aufbewahren.
Das Arzneimittel kann einmalig für 2 Monate bei einer Temperatur von nicht über 25 °C gelagert werden; danach muss es entsorgt werden.
Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/303/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Orfadin 2 mg Hartkapseln
Orfadin 5 mg Hartkapseln
Orfadin 10 mg Hartkapseln
Orfadin 20 mg Hartkapseln
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 Orfadin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfadin beachten?
3. Wie ist Orfadin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orfadin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orfadin und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Orfadin ist Nitisinon. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung einer seltenen Erkrankung eingesetzt, die bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (alle Altersgruppen) 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. Orfadin 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 Orfadin beachten?

Orfadin 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 Orfadin 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.

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 Orfadin 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.

Orfadin kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören:

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

Einnahme von Orfadin zusammen mit Nahrungsmitteln

Wird das Arzneimittel beim ersten Mal gemeinsam mit einer Mahlzeit eingenommen, so wird empfohlen, dies beizubehalten.

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 „Orfadin 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?“).

3. Wie ist Orfadin 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.

Wenn Sie Probleme haben, die Kapseln zu schlucken, können Sie die Kapsel öffnen und das Pulver in etwas Wasser oder Diätflüssigkeit unmittelbar vor dem Einnehmen auflösen.

Wenn Sie eine größere Menge von Orfadin 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 Orfadin 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 Orfadin 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 (1 bis 10 Behandelte von 100) infolge erhöhter Tyrosinkonzentrationen sind Augenentzündung (Konjunktivitis), Hornhauttrübungen und Hornhautentzündung (Keratitis), Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und Augenschmerzen. Eine Entzündung der Augenlider (Blepharitis) tritt gelegentlich auf (1 bis 10 Behandelte von 1.000).

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 Orfadin 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.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Das Arzneimittel kann einmalig für 2 Monate (für 2 mg Kapseln) oder 3 Monate (für 5 mg, 10 mg und 20 mg Kapseln) bei einer Temperatur von nicht über 25°C gelagert werden; danach muss es entsorgt werden.

Vergessen Sie nicht, das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Flasche zu notieren.

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 Orfadin enthält

- Der Wirkstoff ist Nitisinon.
Orfadin 2 mg: Jede Kapsel enthält 2 mg Nitisinon.
Orfadin 5 mg: Jede Kapsel enthält 5 mg Nitisinon.
Orfadin 10 mg: Jede Kapsel enthält 10 mg Nitisinon.
Orfadin 20 mg: Jede Kapsel enthält 20 mg Nitisinon.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt:
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Aufdruck:
Eisenoxid (E 172)
Schellack
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid

Wie Orfadin aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapseln sind weiß, undurchsichtig, bedruckt mit „NTBC“ und der Stärke „2 mg“, „5 mg“, „10 mg“ oder „20 mg“ in Schwarz. Die Kapsel enthält ein weißes bis weißliches Pulver.

Die Kapseln sind in Kunststoffflaschen mit manipulationssicherem Verschluss verpackt. Jede Flasche enthält 60 Kapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Schweden

Hersteller

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Prismavägen 2
SE-141 75 Kungens Kurva
Schweden

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.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Orfadin 4 mg/ml Suspension zum Einnehmen 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 Orfadin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfadin beachten?
3. Wie ist Orfadin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orfadin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orfadin und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Orfadin ist Nitisinon. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung einer seltenen Erkrankung eingesetzt, die bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (alle Altersgruppen) 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. Orfadin 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 Orfadin beachten?

Orfadin 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 Orfadin 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.

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 Orfadin 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.

Orfadin kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören:

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

Einnahme von Orfadin zusammen mit Nahrungsmitteln

Es wird empfohlen, die Suspension zum Einnehmen gemeinsam mit einer Mahlzeit einzunehmen.

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 „Orfadin 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?“).

Orfadin enthält Natrium, Glycerol und Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 0,7 mg (0,03 mmol) Natrium pro ml.

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

Natriumbenzoat kann bei Neugeborenen, die zu früh oder nach einer normalen Schwangerschaftsdauer geboren wurden und an einem Ikterus (Gelbfärbung der Haut und Augen) leiden, diesen Zustand verschlimmern und zu einem Kernikterus (Hirnschäden aufgrund einer Ablagerung von Bilirubin im Gehirn) führen. Bei Neugeborenen werden die Blutspiegel von Bilirubin (eine Substanz, die in hohen Konzentrationen zur Gelbfärbung der Haut führt) sorgfältig überwacht. Wenn die Spiegel deutlich höher als erwartet sind, wird vor allem bei zu früh geborenen Säuglingen mit Risikofaktoren wie einer Azidose (zu niedriger pH-Wert im Blut) und einem niedrigen Albuminspiegel (ein Protein im Blut) eine Behandlung mit Orfadin Kapseln anstelle der Suspension zum Einnehmen in Erwägung gezogen, bis sich die Plasmaspiegel des Bilirubins normalisiert haben.

3. Wie ist Orfadin 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.

Befolgen Sie sorgfältig die nachfolgend aufgeführten Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung der Dosis, um sicherzustellen, dass die richtige Dosis gegeben wird.

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.

Die Suspension zum Einnehmen wird unverdünnt mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen direkt in den Mund gegeben.

Orfadin darf nicht injiziert werden. Bringen Sie keine Nadel an der Spritze an.

Zubereitung der einzunehmenden Dosis

Die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis ist in **ml der Suspension** und nicht in mg angegeben, da die Markierungen der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die zur Entnahme der richtigen Dosis aus der Flasche verwendet wird, in ml angegeben sind. **Bitte wenden Sie sich an Ihren Apotheker oder Arzt, wenn Ihr Rezept Angaben in mg enthält.**

Die Packung enthält eine Flasche mit dem Arzneimittel mit einem Schnappdeckel, einen Flaschenadapter und drei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (1 ml, 3 ml und 5 ml). Verwenden Sie stets eine der mitgelieferten Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen zur Einnahme des Arzneimittels.

- Die 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (kleinste Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) ist von 0,1 ml bis 1 ml in kleineren Schritten von 0,01 ml markiert. Sie wird zur Abmessung von Dosierungen bis zu 1 ml verwendet.
- Die 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (mittlere Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) ist von 1 ml bis 3 ml in kleineren Schritten von 0,1 ml markiert. Sie wird zur Abmessung von Dosierungen über 1 ml bis zu 3 ml verwendet.
- Die 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (größte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) ist von 1 ml bis 5 ml in kleineren Schritten von 0,2 ml markiert. Sie wird zur Abmessung von Dosierungen über 3 ml verwendet.

Achten Sie unbedingt darauf, die richtige Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bei der Einnahme des Arzneimittels zu verwenden. Ihr Arzt, Apotheker bzw. das medizinische Fachpersonal wird Ihnen je nach verschriebener Dosis mitteilen, welche Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen Sie verwenden müssen.

Zubereitung einer neuen Flasche des Arzneimittels zum erstmaligen Gebrauch:

Vor Entnahme der ersten Dosis Flasche kräftig schütteln, da die Partikel während langfristiger Lagerung auf dem Flaschenboden einen festen Kuchen bilden. Beachten Sie die nachfolgenden Anweisungen:

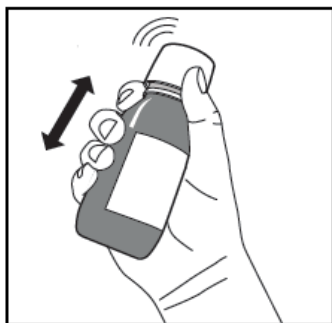


Abbildung A.

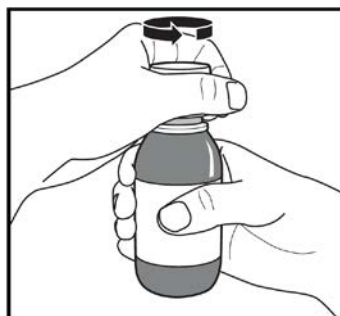


Abbildung B.

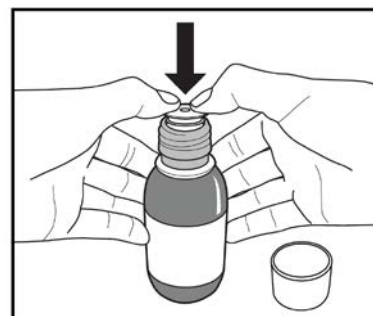


Abbildung C.

- 1 Nehmen Sie die Flasche aus dem Kühlschrank. Vermerken Sie das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf dem Flaschenetikett.
2. Schütteln Sie die Flasche **mindestens 20 Sekunden** lang kräftig, bis sich der feste Kuchen am Flaschenboden vollständig aufgelöst hat (Abbildung A).
3. Nehmen Sie den kindergesicherten Schraubdeckel ab, indem Sie fest darauf drücken und ihn gegen den Uhrzeigersinn drehen (Abbildung B).
4. Stellen Sie die offene Flasche auf einen Tisch. Drücken Sie den Kunststoffadapter soweit wie möglich in den Flaschenhals (Abbildung C) und verschließen Sie die Flasche mit dem kindergesicherten Schraubdeckel.

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

Zubereitung einer Arzneimitteldosis



Abbildung D.

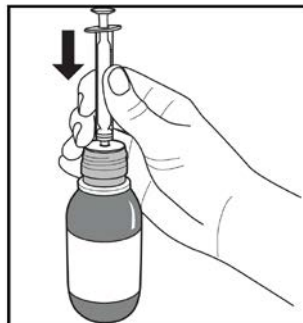


Abbildung E.

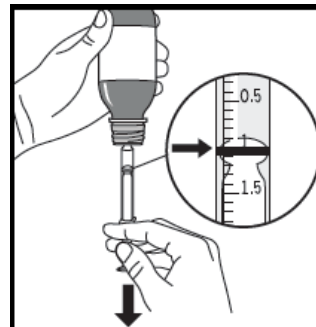


Abbildung F.

1. Schütteln Sie die Flasche **mindestens 5 Sekunden** kräftig (Abbildung D).
2. Öffnen Sie die Flasche unmittelbar danach, indem Sie den kindergesicherten Schraubdeckel abnehmen.
3. Drücken Sie den Kolben im Spritzenkörper ganz nach unten.
4. Stellen Sie die Flasche aufrecht auf eine ebene Oberfläche. Führen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen fest durch die Öffnung des Adapters auf dem Flaschenhals ein (Abbildung E).
5. Drehen Sie die Flasche mit der eingeführten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vorsichtig um (Abbildung F).
6. Zur Entnahme der verschriebenen Dosis (ml) ziehen Sie den Kolben **langsam** abwärts, bis der obere Rand des schwarzen Ringes genau mit der Markierung der Dosis übereinstimmt (Abbildung F). Wenn Sie Luftblasen in der gefüllten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bemerken, drücken Sie den Kolben nach oben, bis die Luftblasen verschwunden sind. Ziehen Sie den Kolben dann wieder abwärts, bis der obere Rand des schwarzen Ringes genau mit der Markierung der Dosis übereinstimmt.
7. Stellen Sie die Flasche wieder in aufrechte Position. Nehmen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab, indem Sie sie vorsichtig aus der Flasche drehen.
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. Setzen Sie den kindergesicherten Schraubdeckel unmittelbar nach dem Gebrauch wieder auf. Den Flaschenadapter nicht entfernen.
10. Lagern Sie die Flasche bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C).

Reinigung:

Reinigen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen **sofort** mit Wasser. Trennen Sie den Spritzenkörper vom Kolben und spülen Sie beide Teile unter Wasser ab. Schütteln Sie überschüssiges Wasser ab und lassen Sie die beiden Teile der Applikationsspritze für

Zubereitungen zum Einnehmen trocknen. Vor der nächsten Dosiszubereitung fügen sie diese wieder zusammen.

Wenn Sie eine größere Menge von Orfadin 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 Orfadin 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 Orfadin 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 (1 bis 10 Behandelte von 100) infolge erhöhter Tyrosinkonzentrationen sind Augenentzündung (Konjunktivitis), Hornhauttrübungen und Hornhautentzündung (Keratitis), Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und Augenschmerzen. Eine Entzündung der Augenlider (Blepharitis) tritt gelegentlich auf (1 bis 10 Behandelte von 1.000).

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 Orfadin 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 Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Flasche aufrecht aufbewahren.

Nach dem Anbruch kann das Arzneimittel einmalig für 2 Monate bei einer Temperatur von nicht über 25°C gelagert werden; danach muss es entsorgt werden.

Vergessen Sie nicht, das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Flasche zu notieren.

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 Orfadin enthält

- Der Wirkstoff ist: Nitisinon. Jeder ml enthält 4 mg Nitisinon.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Glycerol (siehe Abschnitt 2), Polysorbat 80, Natriumbenzoat (E211) (siehe Abschnitt 2), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat (siehe Abschnitt 2), Erdbeer-Aroma (künstlich), gereinigtes Wasser.

Wie Orfadin aussieht und Inhalt der Packung

Die Suspension zum Einnehmen ist eine weiße, etwas dickere undurchsichtige Suspension. Vor dem Schütteln der Flasche kann sie am Flaschenboden wie ein fester Kuchen und eine leicht opalisierende Flüssigkeit aussehen.

Sie ist in einer 100-ml-Braunglasflasche mit einem weißen kindergesicherten Schraubschnappdeckel erhältlich. Jede Flasche enthält 90 ml Suspension.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter und drei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Schweden

Hersteller

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Celsiusgatan 43
SE-212 14 Malmö
Schweden

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.