

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitisinone MDK 2 mg Hartkapseln
Nitisinone MDK 5 mg Hartkapseln
Nitisinone MDK 10 mg Hartkapseln
Nitisinone MDK 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nitisinone MDK 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Nitisinon.

Nitisinone MDK 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Nitisinon.

Nitisinone MDK 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Nitisinon.

Nitisinone MDK 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Nitisinon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Kapseln enthalten ein weißes bis weißliches Pulver.

Nitisinone MDK 2 mg Hartkapseln

Weißer opake Kapseln von 15,7 mm Länge mit der schwarzfarbenen Prägung „2 mg“ auf der Oberseite und „Nitisinone“ auf der Kapsel.

Nitisinone MDK 5 mg Hartkapseln

Weißer opake Kapseln von 15,7 mm Länge mit der schwarzfarbenen Prägung „5 mg“ auf der Oberseite und „Nitisinone“ auf der Kapsel.

Nitisinone MDK 10 mg Hartkapseln

Weißer opake Kapseln von 15,7 mm Länge mit der schwarzfarbenen Prägung „10 mg“ auf der Oberseite und „Nitisinone“ auf der Kapsel.

Nitisinone MDK 20 mg Hartkapseln

Weißer opake Kapseln von 15,7 mm Länge mit der schwarzfarbenen Prägung „20 mg“ auf der Oberseite und „Nitisinone“ auf der Kapsel.

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

Zum Einnehmen.

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

Andere Darreichungsformen sind 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

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

Überwachung des Tyrosinspiegels im Plasma

Es wird empfohlen, vor Beginn der Nitisinonbehandlung und danach in regelmäßigen Abständen mindestens einmal pro Jahr eine Spaltlampen-Augenuntersuchung durchzuführen. Patienten, die während der Nitisinonbehandlung Sehstörungen aufweisen, müssen unverzüglich von einem Augenarzt untersucht werden. Es sollte festgestellt werden, ob der Patient/die Patientin seine/ihre Diätvorschrift befolgt, und die Tyrosinplasmakonzentration muss ermittelt werden. Liegt die Tyrosinplasmakonzentration über 500 $\mu\text{mol/l}$, 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.

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 Nitisinone MDK Hartkapseln durchgeführt. Nitisinon wurde allerdings während der Gewinnung der Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsdaten mit Mahlzeiten gegeben. Daher wird empfohlen, dass bei Einleitung der Nitisinonbehandlung mit Nitisinone MDK 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 potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Nitisinone MDK darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Nitisinon erfordert. Nitisinon passiert beim Menschen die Plazenta.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Nitisinon 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 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: A16AX04.

Wirkmechanismus

Der biochemische Defekt bei 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 HT1 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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg und 10 mg Hartkapseln

2 Jahre.

Nitisinone MDK 20 mg Hartkapseln

3 Jahre.

Nach Anbruch

Im Kühlschrank (2°C-8°C) lagern.

Alternativ können die Kapseln über einen einmaligen Zeitraum von 2 Monaten bei einer Temperatur von nicht mehr als 25°C gelagert werden; danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

Wenn die Kapsel geöffnet ist

Wenn die Kapsel geöffnet und der Inhalt in einer kleinen Menge Wasser oder Diätflüssigkeit suspendiert werden (siehe Abschnitt 4.2), muss das suspendierte Pulver sofort verzehrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2°C-8°C) lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffflasche aus HDPE mit LDPE-Kunststoffschnappdeckel. Die Flasche enthält 60 Hartkapseln. Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mendelk ABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1217/001
EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003
EU/1/17/1217/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2017

Datum der letzten 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitisinone MDK 2 mg Hartkapseln
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 2 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1217/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nitisinone MDK 2 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

Nitisinone MDK 2 mg Hartkapseln
Nitisinon
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

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

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Hartkapseln

6. WEITERE ANGABEN

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

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

MendeliKABS Europe Limited

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitisinone MDK 5 mg Hartkapseln
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 5 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1217/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nitisinone MDK 5 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

Nitisinone MDK 5 mg Hartkapseln
Nitisinon
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

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

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Hartkapseln

6. WEITERE ANGABEN

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

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

MendeliKABS Europe Limited

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitisinone MDK 10 mg Hartkapseln
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 10 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1217/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nitisinone MDK 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

Nitisinone MDK 10 mg Hartkapseln
Nitisinon
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

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

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Hartkapseln

6. WEITERE ANGABEN

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

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

MendeliKABS Europe Limited

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitisinone MDK 20 mg Hartkapseln
Nitisinon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 20 mg Nitisinon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1217/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nitisinone MDK 20 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

Nitisinone MDK 20 mg Hartkapseln
Nitisinon
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

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

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Hartkapseln

6. WEITERE ANGABEN

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

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank:

MendeliKABS Europe Limited

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Nitisinone MDK 2 mg Hartkapseln
Nitisinone MDK 5 mg Hartkapseln
Nitisinone MDK 10 mg Hartkapseln
Nitisinone MDK 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 oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Nitisinone MDK und wofür wird es angewendet?

Nitisinone MDK enthält den Wirkstoff 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. Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK beachten?

Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK 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.

Nitisinon kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören:

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

Einnahme von Nitisinone MDK zusammen mit Nahrungsmitteln

Wird Nitisinon 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 „Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK 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 Tagesgesamtosis 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 Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK 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 Nitisinone MDK aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Flasche nach „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch der Flasche kann das Arzneimittel einen einmaligen Zeitraum von 2 Monaten, 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 das Flaschenetikett 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 Nitisinone MDK enthält

- Der Wirkstoff ist Nitisinon.
Nitisinone MDK 2 mg: Jede Kapsel enthält 2 mg Nitisinon.
Nitisinone MDK 5 mg: Jede Kapsel enthält 5 mg Nitisinon.
Nitisinone MDK 10 mg: Jede Kapsel enthält 10 mg Nitisinon.
Nitisinone MDK 20 mg: Jede Kapsel enthält 20 mg Nitisinon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Vorverkleisterte Maisstärke
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171)
Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E 172), Schellackglasur

Wie Nitisinone MDK aussieht und Inhalt der Packung

Nitisinone MDK Hartkapseln sind 15,7 mm lange, weiße, undurchsichtige Gelatine-Hartkapseln mit der schwarzen Aufdruck „Nitisinone“ auf der Kapsel und der entsprechenden Stärke „2 mg“, „5 mg“, „10 mg“ oder „20 mg“ auf der Oberseite. Die Kapsel enthält ein weißes bis weißliches Pulver.

Die Kapseln sind in Kunststoffflaschen verpackt. Jede Flasche enthält 60 Hartkapseln. Jede Kartonpackung enthält eine Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2F, Irland

Hersteller

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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