

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orfadin® 4 mg/ml
Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 4 mg Nitisinon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.
Weiße, leicht viskose opake Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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 unter Abschnitt 4.4 und 4.8).

Die empfohlene Initialdosis für Kinder und Erwachsene beträgt 1 mg/kg Körpergewicht/Tag in 2 verteilten oralen Dosen. Die Nitisinondosis sollte individuell angepasst werden.

Dosiseinstellung

Während der regelmäßigen Überwachung ist eine Beobachtung des Succinylacetonspiegels im Urin, der Leberfunktionsprüfungswerte und der Alpha-Fetoprotein-Spiegel erforderlich (siehe unter 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 in 2 verteilten Dosen 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 biochemischen 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 oder bei Eintreten einer Verschlechterung erforderlich sein, alle verfügbaren biochemischen Parameter engmaschig zu überwachen (d.h. Succinylaceton-Plasmaspiegel, 5-Aminolävulinat (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 für Erwachsene.

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

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

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

Orfadin®-Dosis	
mg	ml
4,5	1,1
5,0	1,3
5,5	1,4
6,0	1,5
6,5	1,6
7,0	1,8
7,5	1,9
8,0	2,0
8,5	2,1
9,0	2,3

9,5	2,4
10,0	2,5
10,5	2,6
11,0	2,8
11,5	2,9
12,0	3,0

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

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

Wichtige Informationen zu den Anwendungshinweisen:

Die Suspension zum Einnehmen muss vor jedem Gebrauch durch kräftiges Schütteln resuspendiert werden. Vor der Resuspension sieht das Arzneimittel wie ein fester Kuchen mit leicht opalisierendem Überstand aus. Die Dosis ist unmittelbar nach der Resuspension zu entnehmen und anzuwenden. Es ist wichtig, dass die in Abschnitt 6.6 aufgeführten Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung der Dosis sorgfältig befolgt werden, um die Dosiergenauigkeit sicherzustellen.

Der Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal sollten dem Patienten bzw. der Pflegeperson zeigen, wie die oralen 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 unter Abschnitt 4.6 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung des Tyrosinspiegels im Plasma
Es wird empfohlen, vor Beginn der Nitisinonbehandlung eine Spaltlampen-Augenunter-

suchung 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Glycerin

Jeder ml enthält 500 mg. Eine 20-ml-Dosis der Suspension zum Einnehmen (10 g Glycerin) 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

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

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

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

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 Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten aus der Anwendung von Nitisinon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe unter 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 ausgeschieden wird. 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 unter Abschnitt 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 die Augen betreffend 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.

Siehe Tabelle unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nitisinonbehandlung geht mit erhöhten Tyrosinkonzentrationen einher. Erhöhte Tyrosinkonzentrationen wurden mit Augenerkrankungen 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 unter Abschnitt 4.4).

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

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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, 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 Fumarylacetylacetylhydrolase, dem Endenzym des Tyrosinkatabolismus-Pathway. Nitisinon ist ein kompetitiver Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxxygenase, eines Enzyms, das im Tyrosinkatabolismus-Pathway der Fumarylacetylacetylhydrolase vorausgeht. Durch die Hemmung des normalen Tyrosinabbaustoffwechsels bei Patienten mit HT-1 verhindert Nitisinon die Ansammlung der toxischen Zwischenprodukte Maleylacetylacetylacetyl und Fumarylacetylacetyl.

Bei Patienten mit HT-1 werden diese Zwischenprodukte zu den toxischen Metaboliten Succinylaceton und Succinylacetylacetyl 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

Beim Vergleich der Daten für historische Kontrollen wird ersichtlich, dass die Nitisinonbehandlung in Verbindung mit Ernährungseinschränkungen bei allen HT-1-Phänotypen zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit führt. Die folgende Tabelle veranschaulicht dies.

Siehe Tabelle unten.

Das Entstehungsrisiko von Leberzellkarzinomen wurde den Ergebnissen zufolge durch die frühzeitige Nitisinonbehandlung um das 2,3- bis 3,7-fache gesenkt (im Vergleich mit historischen Daten über die ausschließliche Behandlung mit Ernährungseinschränkungen). Es wurde festgestellt, dass die frühzeitige Einleitung der Behandlung zu einer weiteren Verringerung des Risikos für die Entstehung von Leberzellkarzinomen führte (um das 13,5-fache bei Einleitung der Behandlung vor Ablauf des ersten Lebensjahres).

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.

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). Es wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Glycerin
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.

Alter zu Beginn der Behandlung oder Diagnose	Überlebenswahrscheinlichkeit			
	Nitisinon-Behandlung		Ernährungseinschränkung	
	5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
< 2 Monate	82	–	28	–
> 2–6 Monate	95	95	51	34
> 6 Monate	92	86	93	59

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100-ml-Braunglasflasche (Typ III) mit kindergesichertem HDPE-Schraubdeckel mit Versiegelung und Originalitätsschutz. Jede Flasche enthält 90 ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen LDPE-Flaschenadapter und 3 Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen (PP) (1 ml, 3 ml und 5 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die drei 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.

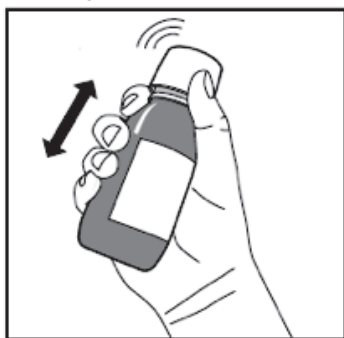
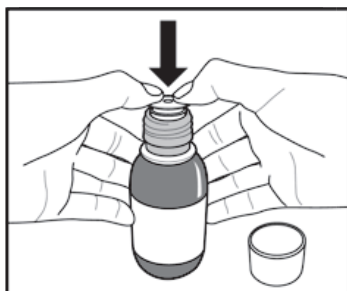


Abbildung B.



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.

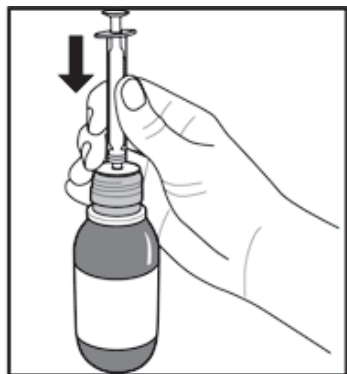
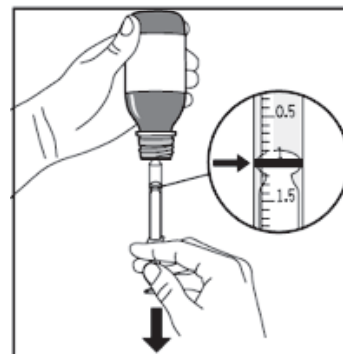


Abbildung F.



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

EU/1/04/303/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21/02/2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21/02/2010

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt