Orfadin 2 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 2 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 2 mg“ 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 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-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.

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 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-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 Verschlech-

terung 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.

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.

Es wurden keine formalen Studien zu Ernährungswechselwirkungen mit Orfadin Hartkapseln durchgeführt. Nitisinon wurde allerdings während der Gewinnung der Wirksamkeits- und Undedenklichkeitsdaten 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

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 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 (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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 unter Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien war Granulozytopenie nur gelegentlich schwer (< 0,5 x 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 pädriatischen 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, 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 Fumarylacetoacetathydrolyase, dem Endenzym des Tyrosinkatabolismus-Pathway. Nitisinon ist ein kompetitiver Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase, eines Enzyms, das im Tyrosinkatabolismus-Pathway der Fumarylacetoacetathydrolase 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-Aminolaevulinat 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:

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

Die Nitisinonbehandlung führte den Ergebnissen zufolge außerdem zu einem (im Vergleich mit historischen Daten über die ausschließliche Behandlung mit Ernährungeinschränkungen) um das 2,3- bis 3,7-fache 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 (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) Endhalbwertzeit 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 Halbwertzeit 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

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

18 Monate.

Während der Dauer der Haltbarkeit kann der Patient die Kapseln einmalig über einen Zeitraum von 2 Monaten 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.

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

EU/1/04/303/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Februar 2005 / 21. Februar 2010

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.