

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orfadin 2 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 5 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 10 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg nitisinone.
Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg nitisinone.
Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg nitisinone.
Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg nitisinone.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκά, αδιαφανή καψάκια (6x16 mm) με το αποτύπωμα «NTBC 2mg» σε μαύρο χρώμα πάνω στο σώμα του καψακίου.

Λευκά, αδιαφανή καψάκια (6x16 mm) με το αποτύπωμα «NTBC 5mg» σε μαύρο χρώμα πάνω στο σώμα του καψακίου.

Λευκά, αδιαφανή καψάκια (6x16 mm) με το αποτύπωμα «NTBC 10mg» σε μαύρο χρώμα πάνω στο σώμα του καψακίου.

Λευκά, αδιαφανή καψάκια (6x16 mm) με το αποτύπωμα «NTBC 20mg» σε μαύρο χρώμα πάνω στο σώμα του καψακίου.

Το καψάκιο περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 (HT-1)

Το Orfadin ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών (σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος) ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1 (HT-1), σε συνδυασμό με περιορισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στη διατροφή.

Αλκαπτονουρία (AKU)

Το Orfadin ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με αλκαπτονουρία (AKU).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

HT-1:

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με nitisinone θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με HT-1.

Η θεραπεία όλων των γονότυπων της ασθένειας θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό ώστε να αυξηθεί η συνολική επιβίωση και να αποφευχθούν επιπλοκές, όπως η ηπατική ανεπάρκεια, ο καρκίνος του ήπατος και η νεφροπάθεια. Ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με nitisinone, απαιτείται δίαιτα πτωχή σε φαινυλαλανίνη και τυροσίνη, η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται με τον έλεγχο των αμινοξέων στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δόση έναρξης HT-1

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση στον παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Η δόση nitisinone θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες κάθε ασθενή. Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Αναπροσαρμογή δόσης HT-1

Κατά την τακτική παρακολούθηση, θα πρέπει να παρακολουθείται η ηλεκτρυλακετόνη ούρων, οι τιμές των αναλύσεων ηπατικής λειτουργίας και τα επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση που ακόμη ανιχνεύεται ηλεκτρυλακετόνη ούρων ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση nitisinone σε 1,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Κατόπιν της εξέτασης όλων των βιοχημικών παραμέτρων, ενδεχομένως να απαιτηθεί δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Η δόση αυτή θα πρέπει να θεωρείται ως η μέγιστη δόση για όλους τους ασθενείς.

Σε περίπτωση που είναι ικανοποιητική η βιοχημική ανταπόκριση, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται μόνο ανάλογα με την αύξηση του σωματικού βάρους.

Ωστόσο, εκτός από τις παραπάνω εξετάσεις, κατά την έναρξη της θεραπείας, την αλλαγή από τη χορήγηση της δόσης δύο φορές την ημέρα σε μία φορά την ημέρα ή όταν υπάρχει επιδείνωση, ενδεχομένως να είναι απαραίτητο να γίνει πιο στενή παρακολούθηση όλων των διαθέσιμων βιοχημικών παραμέτρων (δηλ. η ηλεκτρυλακετόνη πλάσματος, το 5-αμινολεβουλικό οξύ (ALA) ούρων και η δράση της συνθάσης πορφοχολινογόνου (PBG) των ερυθροκυττάρων).

AKU:

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με nitisinone θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με AKU.

Η συνιστώμενη δόση στον ενήλικο πληθυσμό με AKU είναι 10 mg μία φορά την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συνιστώμενες δοσολογίες για ηλικιωμένους ή ασθενείς που έχουν νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HT-1: Η συνιστώμενη δοσολογία σε mg/kg σωματικού βάρους είναι ίδια σε παιδιά και ενήλικες. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

AKU: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Orfadin σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών με AKU δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το καψάκιο μπορεί να ανοιχθεί και το περιεχόμενό του να δημιουργήσει εναιώρημα με μια μικρή ποσότητα νερού ή ροφήματος προκαθορισμένης διαίτας ακριβώς πριν τη λήψη.

Το Orfadin είναι επίσης διαθέσιμο ως πόσιμο εναιώρημα 4 mg/ml για παιδιατρικούς και άλλους ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσκολίες να καταπιούν τα καψάκια.

Σε περίπτωση που η θεραπεία με nitisinone αρχίσει με συγχορήγηση τροφίμων, συνιστάται αυτό να συνεχιστεί ως συνήθης ρουτίνα, βλ. παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι μητέρες που λαμβάνουν nitisinone δεν πρέπει να θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επισκέψεις ελέγχου πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 6 μήνες. Βραχύτερα διαστήματα μεταξύ των επισκέψεων συνιστώνται σε περίπτωση εκτάκτων περιστατικών.

Παρακολούθηση των επιπέδων τυροσίνης στο πλάσμα

Πριν την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, συνιστάται να διεξαχθεί οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία και στη συνέχεια τακτικά, τουλάχιστον μία φορά ετησίως. Ο ασθενής που παρουσιάζει οπτικές διαταραχές κατά τη θεραπεία με nitisinone θα πρέπει, χωρίς καθυστέρηση, να εξεταστεί από οφθαλμίατρο.

HT-1: Θα πρέπει να διαπιστωθεί αν ο ασθενής τηρεί τη δίαιτά του και θα πρέπει να μετρηθεί η συγκέντρωση της τυροσίνης στο πλάσμα. Σε περίπτωση που τα επίπεδα της τυροσίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερα από 500 micromol/l, θα πρέπει να εφαρμοστεί δίαιτα πιο περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη. Δε συνιστάται να μειωθεί η συγκέντρωση της τυροσίνης στο πλάσμα με μείωση ή διακοπή της nitisinone, επειδή η μεταβολική διαταραχή ενδεχομένως να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

AKU: Σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κερατοπάθειες, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της τυροσίνης στο πλάσμα. Θα πρέπει να εφαρμοστεί δίαιτα περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη για τη διατήρηση των επιπέδων τυροσίνης στο πλάσμα κάτω από 500 micromol/l. Επιπλέον, η nitisinone θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου όταν τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει.

Παρακολούθηση ήπατος

HT-1: Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας και απεικόνιση ήπατος. Συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων α-φετοπρωτεΐνης στον ορό. Η αύξηση της συγκέντρωσης της α-φετοπρωτεΐνης στον ορό ενδεχομένως να αποτελεί ένδειξη ανεπαρκούς θεραπείας. Οι ασθενείς με αυξανόμενη συγκέντρωση α-φετοπρωτεΐνης ή ενδείξεις οξιδίων στο ήπαρ θα πρέπει πάντα να εξετάζονται για ηπατική κακοήθεια.

Παρακολούθηση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων σε ασθενείς τόσο με HT-1 όσο και με AKU, επειδή έχουν παρατηρηθεί λίγες περιπτώσεις αναστρέψιμης θρομβοπενίας και λευκοπενίας κατά την κλινική αξιολόγηση της HT-1.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η nitisinone είναι μέτριος αναστολέας του CYP 2C9. Η θεραπεία με nitisinone μπορεί επομένως να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP 2C9 στο πλάσμα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με nitisinone οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό παράθυρο που μεταβολίζονται μέσω του CYP 2C9, όπως η βαρφαρίνη και η φαινυτοΐνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης αυτών των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η nitisinone μεταβολίζεται *in vitro* από το CYP 3A4 και συνεπώς ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης όταν η nitisinone χορηγείται ταυτόχρονα με άλλους αναστολείς ή επαγωγείς του ενζύμου αυτού.

Βάσει δεδομένων από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με 80 mg nitisinone σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η nitisinone είναι μέτριος αναστολέας του CYP 2C9 (αύξηση κατά 2,3 φορές στην AUC του τολβουταμιδίου), επομένως η θεραπεία με nitisinone μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP 2C9 στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η nitisinone είναι ασθενής επαγωγέας του CYP 2E1 (μείωση κατά 30% στην AUC της χλωροζοξαζόνης) και ασθενής αναστολέας του OAT1 και του OAT3 (αύξηση κατά 1,7 φορές στην AUC της φουροσεμίδης), ενώ η nitisinone δεν ανέστειλε το CYP 2D6 (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με τρόφιμα με τα σκληρά καψάκια Orfadin. Ωστόσο, η nitisinone έχει συγχωρηγηθεί με τρόφιμα κατά την παραγωγή των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Συνεπώς, σε περίπτωση που η θεραπεία με nitisinone με τα σκληρά καψάκια Orfadin αρχίσει με συγχωρήγηση τροφίμων, συνιστάται αυτό να συνεχιστεί ως συνήθης ρουτίνα, βλ. παράγραφο 4.2.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της nitisinone σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Orfadin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με nitisinone. Η nitisinone διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η nitisinone απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες μεταγεννητικές επιδράσεις μέσω της έκθεσης nitisinone στο γάλα. Συνεπώς, οι μητέρες που λαμβάνουν nitisinone δεν πρέπει να θηλάζουν, επειδή δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επιρροή της nitisinone στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Orfadin έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους οφθαλμούς (βλ. ενότητα 4.8) μπορεί να επηρεάσουν την όραση. Εάν επηρεαστεί η όραση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει το επεισόδιο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Μέσω του τρόπου δράσης της, η nitisinone αυξάνει τα επίπεδα τυροσίνης σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με nitisinone. Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιπεφυκίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς, κερατίτιδα, φωτοφοβία, πόνος του οφθαλμού, οι οποίες σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης είναι, επομένως, συχνές σε ασθενείς τόσο με HT-1 όσο και με AKU. Στον πληθυσμό με HT-1, άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη θρομβοπενία, τη λευκοπενία και την κοκκιοκυτταροπενία. Σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να παρουσιαστεί αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατά απόλυτη συχνότητα, βασίζονται σε δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με HT-1 και AKU και χρήση μετά την κυκλοφορία στην HT-1.

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1.000), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα στην HT-1	Συχνότητα στην AKU ¹	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Συχνές	Βρογχίτιδα, πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές		Θρομβοπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία
	Όχι συχνές		Λευκοκυττάρωση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές		Επιπεφυκίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς, κερατίτιδα, φωτοφοβία
		Πολύ συχνές ²	Κερατοπάθεια
	Συχνές	Πολύ συχνές ²	Πόνος του οφθαλμού
	Όχι συχνές		Βλεφαρίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές		Αποφολιδωτική δερματίτιδα, ερυθηματώδεις εξάνθημα
	Όχι συχνές	Συχνές	Κνησμός, εξάνθημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Αυξημένα επίπεδα τυροσίνης

¹Η συχνότητα βασίζεται σε μία κλινική μελέτη στην AKU.

²Αυξημένα επίπεδα τυροσίνης συσχετίζονται με οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ασθενείς στη μελέτη της AKU δεν είχαν δίαιτα περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τυροσίνης. Τα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης έχουν συσχετιστεί με οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. θολερότητα του κερατοειδούς χιτώνα και βλάβες υπερκεράτωσης σε ασθενείς με HT-1 και AKU. Η ελάττωση της τυροσίνης και φαινυλαλανίνης στη διατροφή θα πρέπει να περιορίσει την τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο τυροσιναιμίας μειώνοντας τα επίπεδα τυροσίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες της HT-1, η κοκκιοκυτταροπενία ήταν σοβαρή μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις ($< 0,5 \times 10^9/l$) και δεν σχετιζόταν με λοιμώξεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA «διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος» ελαττώθηκαν κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας με nitisinone.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας στην HT-1 βασίζεται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς η θεραπεία με nitisinone πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν από τη διάγνωση της κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1 (HT-1). Από τα δεδομένα της κλινικής μελέτης και της χρήσης μετά την κυκλοφορία δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το προφίλ ασφαλείας είναι διαφορετικό στα διάφορα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού ή ότι είναι διαφορετικό από το προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τυχαία κατάποση της nitisinone από άτομα που τρέφονται κανονικά χωρίς περιορισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης θα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης. Οι αυξημένες τιμές τυροσίνης έχουν σχετιστεί με τοξικότητα των οφθαλμών, του δέρματος και του νευρικού συστήματος. Ο περιορισμός της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στη διατροφή θα πρέπει να περιορίσει την τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο τυροσιναιμίας. Δεν διατίθενται συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού. Διάφορα προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16A X04.

Μηχανισμός δράσης

Η nitisinone είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της 4-υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικής διοξυγονάσης, το δεύτερο βήμα στον μεταβολισμό της τυροσίνης. Η nitisinone αναστέλλει το φυσιολογικό καταβολισμό της τυροσίνης σε ασθενείς με HT-1 και AKU, και συνεπώς εμποδίζει τη συσσώρευση επιβλαβών μεταβολιτών καθοδικά της 4-υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικής διοξυγονάσης.

Η βιοχημική διαταραχή στην HT-1 είναι η έλλειψη υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου, η οποία είναι το τελικό ένζυμο της καταβολικής οδού της τυροσίνης. Η nitisinone εμποδίζει τη συσσώρευση των τοξικών ενδιάμεσων ουσιών του ακετοξικού μηλεϊνυλίου και του ακετοξικού φουμαρυλίου. Οι ενδιάμεσες αυτές ουσίες μετατρέπονται σε αντίθετη περίπτωση στους τοξικούς μεταβολίτες ηλεκτρυλακετόνη και ακετοξικό ηλεκτρυλίο. Η ηλεκτρυλακετόνη αναστέλλει την οδό σύνθεσης πορφυρίνης που οδηγεί στη συσσώρευση 5-αμινολεβουλινικού.

Η βιοχημική διαταραχή στην AKU είναι η έλλειψη της 1,2-διοξυγενάσης του ομογεντισικού οξέος, το τρίτο ένζυμο της καταβολικής οδού της τυροσίνης. Η nitisinone αποτρέπει τη συσσώρευση του επιβλαβούς μεταβολίτη ομογεντισικού οξέος (HGA), η οποία σε αντίθετη περίπτωση οδηγεί σε ωχρόνωση των αρθρώσεων και του χόνδρου και έτσι στην ανάπτυξη των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με HT-1, η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε ομαλοποιημένο μεταβολισμό πορφυρίνης με φυσιολογική δράση της συνθάσης πορφοχολινογόνου των ερυθροκυττάρων και φυσιολογικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ ούρων, μειωμένη αποβολή της ηλεκτρυλακετόνης από τα ούρα, αυξημένη συγκέντρωση τυροσίνης στο πλάσμα και αυξημένη αποβολή των φαινολικών οξέων από τα ούρα. Δεδομένα που διατίθενται από μια κλινική μελέτη υποδεικνύουν ότι, κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, ομαλοποιήθηκε η ηλεκτρυλακετόνη ούρων σε περισσότερο από 90% των ασθενών. Όταν η δόση nitisinone είναι σωστά προσαρμοσμένη, δε θα πρέπει να ανιχνεύεται ηλεκτρυλακετόνη στα ούρα ούτε στο πλάσμα.

Σε ασθενείς με AKU, η θεραπεία με nitisinone μειώνει τη συσσώρευση του HGA. Τα διαθέσιμα δεδομένα από μια κλινική μελέτη δείχνουν μείωση κατά 99,7% του HGA στα ούρα, και μείωση κατά 98,8% του HGA στον ορό, μετά τη θεραπεία με nitisinone σε σύγκριση με τους ασθενείς-μάρτυρες που δεν έλαβαν θεραπεία, μετά από 12 μήνες θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην HT-1

Η κλινική μελέτη ήταν ανοικτής επισημάνσης και μη ελεγχόμενη. Η συχνότητα της χορήγησης της δόσης στη μελέτη ήταν δύο φορές την ημέρα. Οι πιθανότητες επιβίωσης μετά από 2, 4 και 6 έτη θεραπείας με nitisinone συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω.

Μελέτη NTBC (N=250)			
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας	2 έτη	4 έτη	6 έτη
≤ 2 μήνες	93%	93%	93%
≤ 6 μήνες	93%	93%	93%
> 6 μήνες	96%	95%	95%
Συνολικά	94%	94%	94%

Τα δεδομένα από μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας ιστορικού (van Spronsen et al., 1994) κατέδειξαν την ακόλουθη πιθανότητα επιβίωσης.

Ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων	1 έτος	2 έτη
< 2 μήνες	38%	29%
> 2-6 μήνες	74%	74%
> 6 μήνες	96%	96%

Βρέθηκε επίσης ότι η θεραπεία με nitisinone έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε σύγκριση με προϋπάρχοντα δεδομένα που αφορούν τη θεραπεία μόνο με διατροφικούς περιορισμούς. Βρέθηκε επίσης ότι η πρόωγη έναρξη της θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Η πιθανότητα στα 2, 4 και 6 έτη για μη εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nitisinone για ασθενείς ηλικίας 24 μηνών ή μικρότερης κατά την έναρξη της θεραπείας και για εκείνους ηλικίας άνω των 24 μηνών κατά την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Μελέτη NTBC (N=250)							
	Αριθμός ασθενών στα				Πιθανότητα μη εμφάνισης HCC (95% διάστημα εμπιστοσύνης) στα		
	έναρξη	2 έτη	4 έτη	6 έτη	2 έτη	4 έτη	6 έτη
Όλοι οι ασθενείς	250	155	86	15	98% (95, 100)	94% (90, 98)	91% (81, 100)
Ηλικία έναρξης ≤24 μηνών	193	114	61	8	99% (98, 100)	99% (97, 100)	99% (94, 100)
Ηλικία έναρξης >24 μηνών	57	41	25	8	92% (84, 100)	82% (70, 95)	75% (56, 95)

Σε μια διεθνή έρευνα ασθενών με HT-1 υπό αγωγή με περιορισμό στη διατροφή μόνο, διαπιστώθηκε ότι HCC είχε διαγνωσθεί στο 18% όλων των ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω.

Μια μελέτη για την αξιολόγηση της ΦΚ, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης της δόσης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με τη χορήγηση της δόσης δύο φορές την ημέρα πραγματοποιήθηκε σε 19 ασθενείς με HT-1. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες ή άλλες αξιολογήσεις της ασφάλειας μεταξύ της χορήγησης της δόσης μία φορά και δύο φορές την ημέρα. Κανένας ασθενής δεν είχε ανιχνεύσιμα επίπεδα ηλεκτρολυλακετόνης (SA) στο τέλος της περιόδου θεραπείας μία φορά την ημέρα. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η χορήγηση μία φορά την ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε όλες τις ηλικίες ασθενών. Τα δεδομένα είναι, ωστόσο, περιορισμένα σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ΑΚΥ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 10 mg nitisinone μία φορά την ημέρα στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΑΚΥ έχουν καταδειχθεί σε μια τυχαιοποιημένη, με τυφλοποίηση του αξιολογητή, ελεγχόμενη με μη θεραπεία, μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 48 μηνών σε 138 ασθενείς (69 έλαβαν θεραπεία με nitisinone). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίδραση στα επίπεδα HGA ούρων· παρατηρήθηκε μείωση κατά 99,7% μετά τη θεραπεία με nitisinone σε σύγκριση με τους ασθενείς-μάρτυρες που δεν έλαβαν θεραπεία, μετά από 12 μήνες. Η θεραπεία με nitisinone καταδείχθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στον δείκτη cAKUSI, στη μελάγχρωση των οφθαλμών, στη μελάγχρωση των αυτιών, στην οστεοπενία του ισχίου και στον αριθμό των περιοχών της σπονδυλικής στήλης με πόνο, σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων που δεν έλαβαν θεραπεία. Ο δείκτης cAKUSI είναι μια σύνθετη βαθμολογία η οποία περιλαμβάνει τη μελάγχρωση των οφθαλμών και των αυτιών, λίθους του νεφρού και του προστάτη, αορτική στένωση, οστεοπενία, οστικά κατάγματα, ρήξεις τενόντων/συνδέσμων/μυών, κύφωση, σκολίωση, αντικαταστάσεις αρθρώσεων και άλλες εκδηλώσεις της ΑΚΥ. Συνεπώς, τα μειωμένα επίπεδα HGA στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nitisinone οδήγησαν σε μείωση της ωχρονοτικής διεργασίας και μειωμένες κλινικές εκδηλώσεις, υποστηρίζοντας τη μειωμένη εξέλιξη της νόσου.

Οφθαλμικά συμβάντα, όπως κερατοπάθεια και οφθαλμικός πόνος, λοιμώξεις, κεφαλαλγία και αύξηση βάρους αναφέρθηκαν με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nitisinone από ό,τι στους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Η κερατοπάθεια οδήγησε σε προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nitisinone, αλλά ήταν αναστρέψιμη κατά την απόσυρση της nitisinone.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας > 70 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες απορρόφησης, διανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης με τη nitisinone. Σε 10 υγιείς αρσενικούς εθελοντές, ο τελικός χρόνος ημιζωής (διάμεσος) της nitisinone στο πλάσμα είναι 54 ώρες (κυμαίνεται από 39 έως 86 ώρες) μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης καψακίων nitisinone (1 mg/kg σωματικού βάρους). Διεξήχθη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε μια ομάδα 207 ασθενών με HT-1. Υπολογίστηκε ότι η κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής είναι 0,0956 l/kg σωματικού βάρους/ημέρα και 52,1 ώρες, αντίστοιχα.

Σε μελέτες *in vitro* με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος και ενζύμων P450 που εκφράζουν cDNA έχει αποδειχθεί περιορισμένος μεταβολισμός που επιτυγχάνεται μέσω CYP 3A4.

Βάσει δεδομένων από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με 80 mg nitisinone σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η nitisinone προκάλεσε αύξηση κατά 2,3 φορές στην AUC_∞ του υποστρώματος του CYP 2C9 τολβουταμίδιου, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό μέτριας αναστολής του CYP 2C9. Η nitisinone προκάλεσε μείωση κατά περίπου 30% στην AUC_∞ της χλωροζοξαζόνης, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό ασθενούς επαγωγής του CYP 2E1. Η nitisinone δεν αναστέλλει το CYP 2D6, καθώς η AUC_∞ της μετοπρολόλης δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση nitisinone. Η AUC_∞ της φουροσεμίδης αυξήθηκε κατά 1,7 φορές, υποδεικνύοντας ασθενή αναστολή του OAT1/OAT3 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Βάσει μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει κάποιο μεταβολισμό που επιτυγχάνεται μέσω CYP 1A2, 2C19 ή 3A4 ή ότι επάγει το CYP 1A2, 2B6 ή 3A4/5. Δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει τη μεταφορά που επιτυγχάνεται μέσω P-gp, BCRP ή OCT2. Η συγκέντρωση της nitisinone που επιτυγχάνεται στο πλάσμα στο κλινικό περιβάλλον δεν αναμένεται να αναστέλλει τη μεταφορά που επιτυγχάνεται μέσω OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η nitisinone έχει δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα σε ποντίκια και κουνέλια σε κλινικά σχετικά επίπεδα δόσης. Στα κουνέλια η nitisinone επέφερε δοσοεξαρτώμενη αύξηση δυσπλασιών (ομφαλοκήλης και γαστροσχιστίας) ξεκινώντας από δόση 2,5 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (2 mg/kg/ημέρα).

Μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε ποντίκια έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στην επιβίωση και την ανάπτυξη νεογνών κατά την περίοδο απογαλακτισμού σε επίπεδα έκθεσης που ήταν 125 και 25 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, με μια αρνητική εξελικτική τάση της ανάπτυξης νεογνών που άρχισε από δόση 5 mg/κιλά/ημέρα. Σε αρουραίους, η έκθεση μέσω του γάλακτος είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο μέσο βάρος νεογνών και βλάβες του κερατοειδούς χιτώνα.

Σε μελέτες *in vitro* δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος δραστηριότητα, αλλά παρατηρήθηκε ασθενής δραστηριότητα κλασματοποίησης. Δεν υπήρχαν ενδείξεις γονοτοξικότητας *in vivo* (δοκιμή μικροπυρήνων σε ποντίκι και δοκιμή απρογραμμάτιστης σύνθεσης DNA σε ήπαρ ποντικίου). Η nitisinone δεν κατέδειξε καρκινογόνο δυναμικό σε μια μελέτη καρκινογένεσης 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς (TgrasH2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Συστατικό καψακίου

Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Κέλυφος καψακίου

ζελατίνη

διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Αποτύπωμα

μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172),

κόμμεα λάκκας,

προπυλενογλυκόλη

υδροξείδιο του αμμωνίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, ο ασθενής μπορεί να φυλάσσει τα καψάκια για μία περίοδο 2 μηνών (για το καψάκιο των 2 mg) ή για 3 μήνες (για τα καψάκια των 5 mg, 10 mg και 20 mg) σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί μετά το πέρας της περιόδου αυτής.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με απαραβίαστο πώμα από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας, που περιέχει 60 καψάκια.
Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιανουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orfadin 4 mg/ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml περιέχει 4 mg nitisinone.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml περιέχει:

νάτριο 0,7 mg (0,03 mmol)

γλυκερίνη 500 mg

βενζοϊκό νάτριο 1 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα.

Λευκό, ελαφρώς ιξώδες, αδιαφανές εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 (HT-1)

Το Orfadin ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών (σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος) ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1 (HT-1), σε συνδυασμό με περιορισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στη διατροφή.

Αλκαπτονουρία (AKU)

Το Orfadin ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με αλκαπτονουρία (AKU).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

HT-1:

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με nitisinone θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με HT-1.

Η θεραπεία όλων των γονότυπων της ασθένειας θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό ώστε να αυξηθεί η συνολική επιβίωση και να αποφευχθούν επιπλοκές, όπως η ηπατική ανεπάρκεια, ο καρκίνος του ήπατος και η νεφροπάθεια. Ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με nitisinone, απαιτείται δίαιτα πτωχή σε φαινυλαλανίνη και τυροσίνη, η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται με τον έλεγχο των αμινοξέων στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δόση έναρξης HT-1

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση στον παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Η δόση nitisinone θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες κάθε ασθενή. Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Αναπροσαρμογή δόσης HT-1

Κατά την τακτική παρακολούθηση, θα πρέπει να παρακολουθείται η ηλεκτρολυκακτόνη ούρων, οι τιμές των αναλύσεων ηπατικής λειτουργίας και τα επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση που ακόμη ανιχνεύεται ηλεκτρολυκακτόνη ούρων ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση nitisinone σε 1,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Κατόπιν της εξέτασης όλων των βιοχημικών παραμέτρων, ενδεχομένως να απαιτηθεί δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Η δόση αυτή θα πρέπει να θεωρείται ως η μέγιστη δόση για όλους τους ασθενείς.

Σε περίπτωση που είναι ικανοποιητική η βιοχημική ανταπόκριση, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται μόνο ανάλογα με την αύξηση του σωματικού βάρους.

Ωστόσο, εκτός από τις παραπάνω εξετάσεις, κατά την έναρξη της θεραπείας, την αλλαγή από τη χορήγηση της δόσης δύο φορές την ημέρα σε μία φορά την ημέρα ή όταν υπάρχει επιδείνωση, ενδεχομένως να είναι απαραίτητο να γίνει πιο στενή παρακολούθηση όλων των διαθέσιμων βιοχημικών παραμέτρων (δηλ. η ηλεκτρολυκακτόνη πλάσματος, το 5-αμινολεβουλινικό οξύ (ALA) ούρων και η δράση της συνθάσης πορφοχολινογόνου (PBG) των ερυθροκυττάρων).

AKU:

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με nitisinone θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με AKU.

Η συνιστώμενη δόση στον ενήλικο πληθυσμό με AKU είναι 10 mg μία φορά την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συνιστώμενες δοσολογίες για ηλικιωμένους ή ασθενείς που έχουν νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HT-1: Η συνιστώμενη δοσολογία σε mg/kg σωματικού βάρους είναι ίδια σε παιδιά και ενήλικες. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

AKU: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Orfadin σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών με AKU δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το εναιώρημα χορηγείται από του στόματος στον ασθενή με μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος χωρίς αραίωση. Σύριγγες για χορήγηση από στόματος 1,5 ml, 3 ml και 6 ml περιλαμβάνονται στη συσκευασία για τη μέτρηση της δόσης σε ml σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη δοσολογία. Οι σύριγγες για χορήγηση από στόματος είναι διαβαθμισμένες σε βήματα των 0,05 ml, 0,1 ml και 0,25 ml αντίστοιχα. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τη μετατροπή δόσης (mg/ml) για τα τρία μεγέθη συρίγγων για χορήγηση από στόματος.

Πίνακες μετατροπής δόσης αντίστοιχα για τα τρία μεγέθη συρίγγων για χορήγηση από στόματος:

Σύριγγα για χορήγηση από στόματος 1,5 ml (διαβάθμιση 0,05 ml)	Δόση Orfadin	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,20	0,30
	1,40	0,35
	1,60	0,40
	1,80	0,45
	2,00	0,50
	2,20	0,55
	2,40	0,60
	2,60	0,65
	2,80	0,70
	3,00	0,75
	3,20	0,80
	3,40	0,85
	3,60	0,90
	3,80	0,95
	4,00	1,00

Σύριγγα για χορήγηση από στόματος 3 ml (διαβάθμιση 0,1 ml)	Δόση Orfadin	
	mg	ml
	4,0	1,0
	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

Σύριγγα για χορήγηση από στόματος 6 ml (διαβάθμιση 0,25 ml)	Δόση Orfadin	
	mg	ml
	12,0	3,00
	13,0	3,25
	14,0	3,50
	15,0	3,75
	16,0	4,00
	17,0	4,25
	18,0	4,50
	19,0	4,75
	20,0	5,00
	21,0	5,25
	22,0	5,50
	23,0	5,75
	24,0	6,00

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις οδηγίες χρήσης:

Απαιτείται επαναδιασπορά πριν από κάθε χρήση με έντονη ανακίνηση. Πριν από την επαναδιασπορά, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να σχηματίζει στερεό σώμα με ελαφρά οπαλίζον υπερκείμενο υγρό. Η δόση πρέπει να αναρροφάται και να χορηγείται αμέσως μετά την επαναδιασπορά. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται προσεκτικά οι οδηγίες που δίνονται στην παράγραφο 6.6 για την προετοιμασία και τη χορήγηση της δόσης, προκειμένου να διασφαλίζεται η ακρίβεια της δοσολογίας. Συνιστάται στον επαγγελματία υγείας να συμβουλευθεί τον ασθενή ή τον φροντιστή σχετικά με τον τρόπο χρήσης των συριγγών για χορήγηση από στόματος, ώστε να εξασφαλιστεί ότι η χορηγείται η σωστή ποσότητα και ότι η συνταγή χορηγείται σε ml.

Το Orfadin είναι επίσης διαθέσιμο σε καψάκια 2 mg, 5 mg, 10 mg και 20 mg, εάν θεωρείται καταλληλότερο για τον ασθενή.

Συνιστάται η συγχορήγηση τροφίμων μαζί με το πόσιμο εναίωρημα, βλ. παράγραφο 4.5.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Δεν πρέπει να προσαρτάται καμία βελόνη, ενδοφλέβια σωλήνωση ή οποιαδήποτε άλλη συσκευή για παρεντερική χορήγηση στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

Το Orfadin προορίζεται μόνο για από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι μητέρες που λαμβάνουν nitisinone δεν πρέπει να θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επισκέψεις ελέγχου πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 6 μήνες. Βραχύτερα διαστήματα μεταξύ των επισκέψεων συνιστώνται σε περίπτωση εκτάκτων περιστατικών.

Παρακολούθηση των επιπέδων τυροσίνης στο πλάσμα

Πριν την έναρξη της θεραπείας με nitisinone, συνιστάται να διεξαχθεί οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία και στη συνέχεια τακτικά, τουλάχιστον μία φορά ετησίως. Ο ασθενής που παρουσιάζει οπτικές διαταραχές κατά τη θεραπεία με nitisinone θα πρέπει, χωρίς καθυστέρηση, να εξεταστεί από οφθαλμίατρο.

HT-1: Θα πρέπει να διαπιστωθεί αν ο ασθενής τηρεί τη δίαιτά του και θα πρέπει να μετρηθεί η συγκέντρωση της τυροσίνης στο πλάσμα. Σε περίπτωση που τα επίπεδα της τυροσίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερα από 500 micromol/l, θα πρέπει να εφαρμοστεί δίαιτα πιο περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη. Δε συνιστάται να μειωθεί η συγκέντρωση της τυροσίνης στο πλάσμα με μείωση ή διακοπή της nitisinone, επειδή η μεταβολική διαταραχή ενδεχομένως να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

AKU: Σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κερατοπάθειες, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της τυροσίνης στο πλάσμα. Θα πρέπει να εφαρμοστεί δίαιτα περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη για τη διατήρηση των επιπέδων τυροσίνης στο πλάσμα κάτω από 500 micromol/l. Επιπλέον, η nitisinone θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου όταν τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει.

Παρακολούθηση ήπατος

HT-1: Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας και απεικόνιση ήπατος. Συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων α-φετοπρωτεΐνης στον ορό. Η αύξηση της συγκέντρωσης της α-φετοπρωτεΐνης στον ορό ενδεχομένως να αποτελεί ένδειξη ανεπαρκούς θεραπείας. Οι ασθενείς με αυξανόμενη συγκέντρωση α-φετοπρωτεΐνης ή ενδείξεις οξιδίων στο ήπαρ θα πρέπει πάντα να εξετάζονται για ηπατική κακοήθεια.

Παρακολούθηση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων σε ασθενείς τόσο με HT-1 όσο και με AKU, επειδή έχουν παρατηρηθεί λίγες περιπτώσεις αναστρέψιμης θρομβοπενίας και λευκοπενίας κατά την κλινική αξιολόγηση της HT-1.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η nitisinone είναι μέτριος αναστολέας του CYP 2C9. Η θεραπεία με nitisinone μπορεί επομένως να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP 2C9 στο πλάσμα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με nitisinone οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό παράθυρο που μεταβολίζονται μέσω του CYP 2C9, όπως η βαρφαρίνη και η φαινυτοΐνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης αυτών των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Γλυκερίνη

Κάθε ml περιέχει 500 mg. Μια δόση 20 ml πόσιμου εναιωρήματος (10 g γλυκερίνης) ή μεγαλύτερη ενδέχεται να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

Νάτριο

Κάθε ml περιέχει 0,7 mg (0,03 mmol).

Βενζοϊκό νάτριο

Κάθε ml περιέχει 1 mg. Αύξηση της χολερυθρίνης μετά από την εκτόπισή της από λευκωματίνη, προκαλούμενη από το βενζοϊκό οξύ και τα άλατά του, μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο σε πρόωρα και τελειόμehνα ικτερικά νεογνά και να εξελιχθεί σε πυρηνικό ίκτερο (εναποθέσεις μη συζευγμένης χολερυθρίνης στον εγκεφαλικό ιστό). Η στενή παρακολούθηση των επιπέδων της χολερυθρίνης πλάσματος στο νεογνικό ασθενή είναι επομένως πολύ σημαντική. Τα επίπεδα χολερυθρίνης πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας: σε περίπτωση έντονα αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης πλάσματος, ιδίως σε πρόωρους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως οξέωση και χαμηλό επίπεδο λευκωματίνης, θα πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία με ένα κατάλληλα ζυγισμένο τμήμα καψακίου Orfadin αντί για το πόσιμο εναιώρημα μέχρι να κανονικοποιηθούν τα επίπεδα μη συζευγμένης χολερυθρίνης πλάσματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η nitisinone μεταβολίζεται *in vitro* από το CYP 3A4 και συνεπώς ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης όταν η nitisinone χορηγείται ταυτόχρονα με άλλους αναστολείς ή επαγωγείς του ενζύμου αυτού.

Βάσει δεδομένων από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με 80 mg nitisinone σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η nitisinone είναι μέτριος αναστολέας του CYP 2C9 (αύξηση κατά 2,3 φορές στην AUC του τολβουταμιδίου), επομένως η θεραπεία με nitisinone μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP 2C9 στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η nitisinone είναι ασθενής επαγωγέας του CYP 2E1 (μείωση κατά 30% στην AUC της χλωροζοξαζόνης) και ασθενής αναστολέας του OAT1 και του OAT3 (αύξηση κατά 1,7 φορές στην AUC της φουροσεμίδης), ενώ η nitisinone δεν ανέστειλε το CYP 2D6 (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα τρόφιμα δεν επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του πόσιμου εναιωρήματος nitisinone, αλλά η συγχορήγηση τροφίμων μειώνει το ρυθμό απορρόφησης και, συνεπώς, οδηγεί σε χαμηλότερες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις ορού κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Συνεπώς, συνιστάται η συγχορήγηση τροφίμων μαζί με το πόσιμο εναιώρημα, βλ. παράγραφο 4.2.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της nitisinone σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Orfadin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με nitisinone. Η nitisinone διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η nitisinone απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες μεταγεννητικές επιδράσεις μέσω της έκθεσης nitisinone στο γάλα. Συνεπώς, οι μητέρες που λαμβάνουν nitisinone δεν πρέπει να θηλάζουν, επειδή δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επιρροή της nitisinone στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Orfadin έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους οφθαλμούς (βλ. ενότητα 4.8) μπορεί να επηρεάσουν την όραση. Εάν επηρεαστεί η όραση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει το επεισόδιο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Μέσω του τρόπου δράσης της, η nitisinone αυξάνει τα επίπεδα τυροσίνης σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με nitisinone. Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιπεφυκίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς, κερατίτιδα, φωτοφοβία, πόνος του οφθαλμού, οι οποίες σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης είναι, επομένως, συχνές σε ασθενείς τόσο με HT-1 όσο και με AKU. Στον πληθυσμό με HT-1, άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη θρομβοπενία, τη λευκοπενία και την κοκκιοκυτταροπενία. Σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να παρουσιαστεί αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατά απόλυτη συχνότητα, βασίζονται σε δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με HT-1 και AKU και χρήση μετά την κυκλοφορία στην HT-1. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1.000), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα στην HT-1	Συχνότητα στην AKU ¹	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Συχνές	Βρογχίτιδα, πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές		Θρομβοπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία
	Όχι συχνές		Λευκοκυττάρωση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές		Επιπεφυκίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς, κερατίτιδα, φωτοφοβία
		Πολύ συχνές ²	Κερατοπάθεια
	Συχνές	Πολύ συχνές ²	Πόνος του οφθαλμού
	Όχι συχνές		Βλεφαρίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές		Αποφολιδωτική δερματίτιδα, ερυθματώδες εξάνθημα
	Όχι συχνές	Συχνές	Κνησμός, εξάνθημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Αυξημένα επίπεδα τυροσίνης

¹Η συχνότητα βασίζεται σε μία κλινική μελέτη στην AKU.

²Αυξημένα επίπεδα τυροσίνης συσχετίζονται με οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ασθενείς στη μελέτη της AKU δεν είχαν δίαιτα περιορισμένη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τυροσίνης. Τα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης έχουν συσχετιστεί με οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. θολερότητα του κερατοειδούς χιτώνα και βλάβες υπερκεράτωσης σε ασθενείς με HT-1 και AKU. Η ελάττωση της τυροσίνης και φαινυλαλανίνης στη διατροφή θα πρέπει να περιορίσει την τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο τυροσιναιμίας μειώνοντας τα επίπεδα τυροσίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες της HT-1, η κοκκιοκυτταροπενία ήταν σοβαρή μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις ($< 0,5 \times 10^9/l$) και δεν σχετιζόταν με λοιμώξεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA «διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος» ελαττώθηκαν κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας με nitisinone.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας στην HT-1 βασίζεται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς η θεραπεία με nitisinone πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν από τη διάγνωση της κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1 (HT-1). Από τα δεδομένα της κλινικής μελέτης και της χρήσης μετά την κυκλοφορία δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το προφίλ ασφαλείας είναι διαφορετικό στα διάφορα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού ή ότι είναι διαφορετικό από το προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τυχαία κατάποση της nitisinone από άτομα που τρέφονται κανονικά χωρίς περιορισμό της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης θα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τυροσίνης. Οι αυξημένες τιμές τυροσίνης έχουν σχετιστεί με τοξικότητα των οφθαλμών, του δέρματος και του νευρικού συστήματος. Ο περιορισμός της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στη διατροφή θα πρέπει να περιορίσει την τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο τυροσιναιμίας. Δεν διατίθενται συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού. Διάφορα προϊόντα διατροφής και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16A X04.

Μηχανισμός δράσης

Η nitisinone είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της 4-υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικής διοξυγονάσης, το δεύτερο βήμα στον μεταβολισμό της τυροσίνης. Η nitisinone αναστέλλει το φυσιολογικό καταβολισμό της τυροσίνης σε ασθενείς με HT-1 και AKU, και συνεπώς εμποδίζει τη συσσώρευση επιβλαβών μεταβολιτών καθοδικά της 4-υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικής διοξυγονάσης.

Η βιοχημική διαταραχή στην HT-1 είναι η έλλειψη υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου, η οποία είναι το τελικό ένζυμο της καταβολικής οδού της τυροσίνης. Η nitisinone εμποδίζει τη συσσώρευση των τοξικών ενδιάμεσων ουσιών του ακετοξικού μηλεϊνυλίου και του ακετοξικού φουμαρυλίου. Οι ενδιάμεσες αυτές ουσίες μετατρέπονται σε αντίθετη περίπτωση στους τοξικούς μεταβολίτες ηλεκτρυλακετόνη και ακετοξικό ηλεκτρύλιο. Η ηλεκτρυλακετόνη αναστέλλει την οδό σύνθεσης πορφυρίνης που οδηγεί στη συσσώρευση 5-αμινολεβουλινικού.

Η βιοχημική διαταραχή στην AKU είναι η έλλειψη της 1,2-διοξυγενάσης του ομογεντισικού οξέος, το τρίτο ένζυμο της καταβολικής οδού της τυροσίνης. Η nitisinone αποτρέπει τη συσσώρευση του επιβλαβούς μεταβολίτη ομογεντισικού οξέος (HGA), η οποία σε αντίθετη περίπτωση οδηγεί σε ωχρόνωση των αρθρώσεων και του χόνδρου και έτσι στην ανάπτυξη των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με HT-1, η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε ομαλοποιημένο μεταβολισμό πορφυρίνης με φυσιολογική δράση της συνθάσης πορφοχολινογόνου των ερυθροκυττάρων και φυσιολογικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ ούρων, μειωμένη αποβολή της ηλεκτρυλακετόνης από τα ούρα, αυξημένη συγκέντρωση τυροσίνης στο πλάσμα και αυξημένη αποβολή των φαινολικών οξέων από τα ούρα. Δεδομένα που διατίθενται από μια κλινική μελέτη υποδεικνύουν ότι, κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, ομαλοποιήθηκε η ηλεκτρυλακετόνη ούρων σε περισσότερο από 90% των ασθενών. Όταν η δόση nitisinone είναι σωστά προσαρμοσμένη, δε θα πρέπει να ανιχνεύεται ηλεκτρυλακετόνη στα ούρα ούτε στο πλάσμα.

Σε ασθενείς με AKU, η θεραπεία με nitisinone μειώνει τη συσσώρευση του HGA. Τα διαθέσιμα δεδομένα από μια κλινική μελέτη δείχνουν μείωση κατά 99,7% του HGA στα ούρα, και μείωση κατά 98,8% του HGA στον ορό, μετά τη θεραπεία με nitisinone σε σύγκριση με τους ασθενείς-μάρτυρες που δεν έλαβαν θεραπεία, μετά από 12 μήνες θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην HT-1

Η κλινική μελέτη ήταν ανοικτής επισημάνσης και μη ελεγχόμενη. Η συχνότητα της χορήγησης της δόσης στη μελέτη ήταν δύο φορές την ημέρα. Οι πιθανότητες επιβίωσης μετά από 2, 4 και 6 έτη θεραπείας με nitisinone συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω.

Μελέτη NTBC (N=250)			
Ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας	2 έτη	4 έτη	6 έτη
≤ 2 μήνες	93%	93%	93%
≤ 6 μήνες	93%	93%	93%
> 6 μήνες	96%	95%	95%
Συνολικά	94%	94%	94%

Τα δεδομένα από μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας ιστορικού (van Spronsen et al., 1994) κατέδειξαν την ακόλουθη πιθανότητα επιβίωσης:

Ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων	1 έτος	2 έτη
< 2 μήνες	38%	29%
> 2-6 μήνες	74%	74%
> 6 μήνες	96%	96%

Βρέθηκε επίσης ότι η θεραπεία με nitisinone έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε σύγκριση με προϋπάρχοντα δεδομένα που αφορούν τη θεραπεία μόνο με διατροφικούς περιορισμούς. Βρέθηκε επίσης ότι η πρώιμη έναρξη της θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Η πιθανότητα στα 2, 4 και 6 έτη για μη εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nitisinone για ασθενείς ηλικίας 24 μηνών ή μικρότερης κατά την έναρξη της θεραπείας και για εκείνους ηλικίας άνω των 24 μηνών κατά την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Μελέτη NTBC (N=250)							
	Αριθμός ασθενών στα				Πιθανότητα μη εμφάνισης HCC (95% διάστημα εμπιστοσύνης) στα		
	έναρξη	2 έτη	4 έτη	6 έτη	2 έτη	4 έτη	6 έτη
Όλοι οι ασθενείς	250	155	86	15	98% (95, 100)	94% (90, 98)	91% (81, 100)
Ηλικία έναρξης ≤24 μηνών	193	114	61	8	99% (98, 100)	99% (97, 100)	99% (94, 100)
Ηλικία έναρξης >24 μηνών	57	41	25	8	92% (84, 100)	82% (70, 95)	75% (56, 95)

Σε μια διεθνή έρευνα ασθενών με HT-1 υπό αγωγή με περιορισμό στη διατροφή μόνο, διαπιστώθηκε ότι HCC είχε διαγνωσθεί στο 18% όλων των ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω.

Μια μελέτη για την αξιολόγηση της ΦΚ, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης της δόσης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με τη χορήγηση της δόσης δύο φορές την ημέρα πραγματοποιήθηκε σε 19 ασθενείς με HT-1. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες ή άλλες αξιολογήσεις της ασφάλειας μεταξύ της χορήγησης της δόσης μία φορά και δύο φορές την ημέρα. Κανένας ασθενής δεν είχε ανιχνεύσιμα επίπεδα ηλεκτρυλακετόνης (SA) στο τέλος της περιόδου θεραπείας μία φορά την ημέρα. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η χορήγηση μία φορά την ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε όλες τις ηλικίες ασθενών. Τα δεδομένα είναι, ωστόσο, περιορισμένα σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ΑΚΥ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 10 mg nitisinone μία φορά την ημέρα στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΑΚΥ έχουν καταδειχθεί σε μια τυχαιοποιημένη, με τυφλοποίηση του αξιολογητή, ελεγχόμενη με μη θεραπεία, μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 48 μηνών σε 138 ασθενείς (69 έλαβαν θεραπεία με nitisinone). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίδραση στα επίπεδα HGA ούρων· παρατηρήθηκε μείωση κατά 99,7% μετά τη θεραπεία με nitisinone σε σύγκριση με τους ασθενείς-μάρτυρες που δεν έλαβαν θεραπεία, μετά από 12 μήνες. Η θεραπεία με nitisinone καταδείχθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στον δείκτη cAKUSI, στη μελάγχρωση των οφθαλμών, στη μελάγχρωση των αυτιών, στην οστεοπενία του ισχίου και στον αριθμό των περιοχών της σπονδυλικής στήλης με πόνο, σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων που δεν έλαβαν θεραπεία. Ο δείκτης cAKUSI είναι μια σύνθετη βαθμολογία η οποία περιλαμβάνει τη μελάγχρωση των οφθαλμών και των αυτιών, λίθους του νεφρού και του προστάτη, αορτική στένωση, οστεοπενία, οστικά κατάγματα, ρήξεις τενόντων/συνδέσμων/μυών, κύφωση, σκολίωση, αντικαταστάσεις αρθρώσεων και άλλες εκδηλώσεις της ΑΚΥ. Συνεπώς, τα μειωμένα επίπεδα HGA στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nitisinone οδήγησαν σε μείωση της ωχρονοτικής διεργασίας και μειωμένες κλινικές εκδηλώσεις, υποστηρίζοντας τη μειωμένη εξέλιξη της νόσου.

Οφθαλμικά συμβάντα, όπως κερατοπάθεια και οφθαλμικός πόνος, λοιμώξεις, κεφαλαλγία και αύξηση βάρους αναφέρθηκαν με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nitisinone από ό,τι στους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Η κερατοπάθεια οδήγησε σε προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nitisinone, αλλά ήταν αναστρέψιμη κατά την απόσυρση της nitisinone.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας > 70 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες απορρόφησης, διανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης με τη nitisinone. Σε 10 υγιείς αρσενικούς εθελοντές, ο τελικός χρόνος ημιζωής (διάμεσος) της nitisinone στο πλάσμα είναι 54 ώρες (κυμαίνεται από 39 έως 86 ώρες) μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης καψακίων nitisinone (1 mg/kg σωματικού βάρους). Διεξήχθη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε μια ομάδα 207 ασθενών με HT-1. Υπολογίστηκε ότι η κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής είναι 0,0956 l/kg σωματικού βάρους/ημέρα και 52,1 ώρες, αντίστοιχα.

Σε μελέτες *in vitro* με χρήση μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος και ενζύμων P450 που εκφράζουν cDNA έχει αποδειχθεί περιορισμένος μεταβολισμός που επιτυγχάνεται μέσω CYP 3A4.

Βάσει δεδομένων από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με 80 mg nitisinone σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η nitisinone προκάλεσε αύξηση κατά 2,3 φορές στην AUC_{∞} του υποστρώματος του CYP 2C9 τολβουταμιδίου, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό μέτριας αναστολής του CYP 2C9. Η nitisinone προκάλεσε μείωση κατά περίπου 30% στην AUC_{∞} της χλωροζοξαζόνης, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό ασθενούς επαγωγής του CYP 2E1. Η nitisinone δεν αναστέλλει το CYP 2D6, καθώς η AUC_{∞} της μετοπρολόλης δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση nitisinone. Η AUC_{∞} της φουροσεμίδης αυξήθηκε κατά 1,7 φορές, υποδεικνύοντας ασθενή αναστολή του OAT1/OAT3 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Βάσει μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει κάποιο μεταβολισμό που επιτυγχάνεται μέσω CYP 1A2, 2C19 ή 3A4 ή ότι επάγει το CYP 1A2, 2B6 ή 3A4/5. Δεν αναμένεται ότι η nitisinone αναστέλλει τη μεταφορά που επιτυγχάνεται μέσω P-gp, BCRP ή OCT2. Η συγκέντρωση της nitisinone που επιτυγχάνεται στο πλάσμα στο κλινικό περιβάλλον δεν αναμένεται να αναστέλλει τη μεταφορά που επιτυγχάνεται μέσω OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η nitisinone έχει δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα σε ποντίκια και κουνέλια σε κλινικά σχετικά επίπεδα δόσης. Στα κουνέλια η nitisinone επέφερε δοσοεξαρτώμενη αύξηση δυσπλασιών (ομφαλοκήλης και γαστροσχιστίας) ξεκινώντας από δόση 2,5 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (2 mg/kg/ημέρα).

Μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε ποντίκια έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στην επιβίωση και την ανάπτυξη νεογνών κατά την περίοδο απογαλακτισμού σε επίπεδα έκθεσης που ήταν 125 και 25 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, με μια αρνητική εξελικτική τάση της ανάπτυξης νεογνών που άρχισε από δόση 5 mg/κιλά/ημέρα. Σε αρουραίους, η έκθεση μέσω του γάλακτος είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο μέσο βάρος νεογνών και βλάβες του κερατοειδούς χιτώνα.

Σε μελέτες *in vitro* δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος δραστηριότητα, αλλά παρατηρήθηκε ασθενής δραστηριότητα κλασματοποίησης. Δεν υπήρχαν ενδείξεις γονοτοξικότητας *in vivo* (δοκιμή μικροπυρήνων σε ποντίκι και δοκιμή απρογραμμάτιστης σύνθεσης DNA σε ήπαρ ποντικίου). Η nitisinone δεν κατέδειξε καρκινογόνο δυναμικό σε μια μελέτη καρκινογένεσης 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς (TgrasH2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλική μεθυλοκυτταρίνη
Γλυκερίνη
Πολυσορβάτη 80
Βενζοϊκό νάτριο (E211)
Ένυδρο κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Αρώμα φράουλας (τεχνητό)
Υπερκαθαρό νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, η σταθερότητα εντός χρήσης είναι για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί μετά το πέρας της περιόδου αυτής.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καφέ γυάλινη φιάλη 100 ml (τύπου III) με λευκό βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από HDPE με ένδειξη στεγανοποίησης και παραβίασης. Κάθε φιάλη περιέχει 90 ml πόσιμου εναιωρήματος. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης από LDPE και 3 σύριγγες για χορήγηση από στόματος από πολυπροπυλένιο (PP) (1,5 ml, 3 ml και 6 ml).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απαιτείται επαναδιασπορά πριν από κάθε χρήση με έντονη ανακίνηση. Πριν από την επαναδιασπορά, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να σχηματίζει στερεό σώμα με ελαφρά οπαλίζον υπερκείμενο υγρό. Η δόση πρέπει να αναρροφάται και να χορηγείται αμέσως μετά την επαναδιασπορά. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται προσεκτικά οι οδηγίες που δίνονται παρακάτω για την προετοιμασία και τη χορήγηση της δόσης, προκειμένου να διασφαλίζεται η ακρίβεια της δοσολογίας.

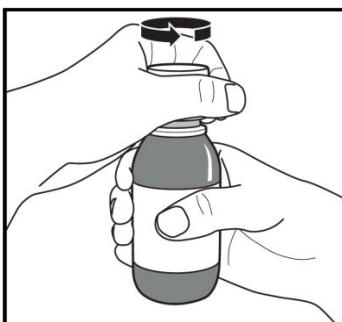
Παρέχονται τρεις σύριγγες για χορήγηση από στόματος (1,5 ml, 3 ml και 6 ml) για την ακριβή μέτρηση της συνταγογραφούμενης δόσης. Συνιστάται στον επαγγελματία υγείας να συμβουλευθεί τον ασθενή ή τον φροντιστή σχετικά με τον τρόπο χρήσης των συριγγών για χορήγηση από στόματος, ώστε να εξασφαλιστεί ότι χορηγείται η σωστή ποσότητα.

Πώς να προετοιμαστεί μια νέα φιάλη φαρμάκου για την πρώτη χρήση:

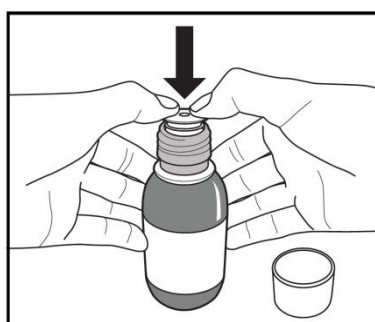
Προτού ληφθεί η πρώτη δόση, η φιάλη πρέπει να ανακινηθεί έντονα, επειδή λόγω της μακροχρόνιας φύλαξης τα σωματίδια σχηματίζουν ένα στερεό σώμα στον πυθμένα της φιάλης.



Εικόνα Α.



Εικόνα Β.

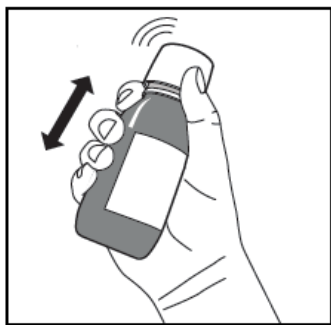


Εικόνα Γ.

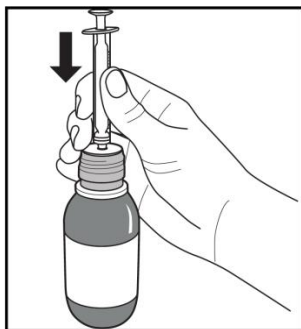
1. Η φιάλη πρέπει να βγει από το ψυγείο και να σημειωθεί στην ετικέτα της φιάλης η ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο.
2. Η φιάλη πρέπει να ανακινηθεί έντονα για **τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα** μέχρι την πλήρη διασπορά του στερεού σώματος στον πυθμένα της φιάλης (Εικόνα Α).
3. Το βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά πρέπει να αφαιρεθεί πιέζοντάς το σταθερά προς τα κάτω και στρέφοντάς το αριστερόστροφα (Εικόνα Β).
4. Η ανοιχτή φιάλη πρέπει να τοποθετηθεί σε όρθια θέση πάνω σε ένα τραπέζι και ο πλαστικός προσαρμογέας να πιεστεί σταθερά ώστε να εισαχθεί όσο το δυνατόν περισσότερο στο λαιμό της φιάλης (Εικόνα Γ). Η φιάλη πρέπει να κλειστεί με το βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά.

Για τη χορήγηση της δόσης, ανατρέξτε στις ακόλουθες οδηγίες: «Πώς να προετοιμαστεί μια δόση φαρμάκου»

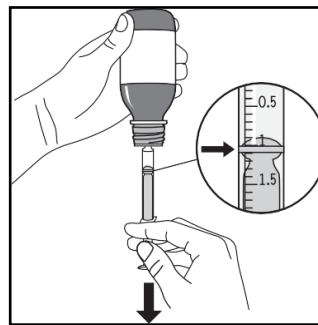
Πώς να προετοιμαστεί μια δόση φαρμάκου



Εικόνα Δ.



Εικόνα Ε.



Εικόνα ΣΤ.

1. Η φιάλη πρέπει να ανακινηθεί έντονα για **τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα** (Εικόνα Δ).
2. Αμέσως μετά, η φιάλη πρέπει να ανοιχτεί αφαιρώντας το βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά.
3. Το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος πρέπει να πιεστεί μέχρι τέρμα.
4. Η φιάλη πρέπει να διατηρηθεί σε όρθια θέση και η σύριγγα για χορήγηση από στόματος να εισαχθεί σταθερά στην οπή του προσαρμογέα, στο επάνω μέρος της φιάλης (Εικόνα Ε).
5. Η φιάλη πρέπει να αναποδογυριστεί προσεκτικά με τοποθετημένη τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος (Εικόνα ΣΤ).
6. Για να εξαχθεί η συνταγογραφούμενη δόση (ml), το έμβολο πρέπει να τραβηχτεί προς τα κάτω **αργά** μέχρι η επάνω πλευρά του εμβόλου να είναι πλήρως ευθυγραμμισμένη με τη γραμμή που υποδεικνύει τη δόση (Εικόνα ΣΤ). Αν παρατηρηθούν φυσαλίδες αέρα εντός της γεμισμένης σύριγγας για χορήγηση από στόματος, το έμβολο πρέπει να ωθηθεί ξανά προς τα επάνω μέχρι να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες αέρα. Κατόπιν, το έμβολο πρέπει να τραβηχτεί προς τα κάτω ξανά μέχρι η επάνω πλευρά να είναι πλήρως ευθυγραμμισμένη με τη γραμμή που υποδεικνύει τη δόση.
7. Η φιάλη πρέπει να γυρίσει ξανά σε όρθια θέση και η σύριγγα για χορήγηση από στόματος να αποσυνδεθεί στρέφοντάς την με απαλές κινήσεις για να βγει από τη φιάλη.
8. Η δόση πρέπει να χορηγηθεί από του στόματος αμέσως (χωρίς αραίωση), προκειμένου να αποφευχθεί ο σχηματισμός στερεής μάζας στο εσωτερικό της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος πρέπει να εκκενωθεί αργά προκειμένου να είναι δυνατή η κατάποση. Η ταχεία έγχυση του φαρμάκου ενδέχεται να προκαλέσει πνιγμό.
9. Το βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά πρέπει να επανατοποθετείται αμέσως μετά τη χρήση. Δεν θα πρέπει να αφαιρείται ο προσαρμογέας της φιάλης.
10. Η φιάλη πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου όχι μεγαλύτερη των 25°C ή στο ψυγείο.

Καθαρισμός

Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος πρέπει να καθαριστεί **αμέσως** με κρύο νερό βρύσης μόνο και, εάν είναι απαραίτητο, μετακινώντας το έμβολο μέσα-έξω. Το νερό που απομένει πρέπει να απομακρυνθεί με τσίγγα και η σύριγγα για χορήγηση από στόματος να αφεθεί να στεγνώσει μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Μην αποσυναρμολογείτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/303/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιανουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Σκληρά καψάκια 2 mg, 5 mg, 10 mg και 20 mg:

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

Πόσιμο εναιώρημα 4 mg/ml:

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orfadin 2 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 5 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 10 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 20 mg σκληρά καψάκια
Nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg nitisinone
Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg nitisinone
Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg nitisinone
Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg nitisinone

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Orfadin 2 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 5 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 10 mg σκληρά καψάκια
Orfadin 20 mg σκληρά καψάκια
Nitisinone
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

2 mg: Φυλάσσετε σε ψυγείο. Το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται. Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Φυλάσσετε σε ψυγείο. Το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 3 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται. Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

7. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 καψάκια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orfadin 4 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
Nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml περιέχει 4 mg nitisinone.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα
1 φιάλη των 90 ml, 1 προσαρμογέας φιάλης, 3 σύριγγες για χορήγηση από στόματος (1,5 ml, 3 ml, 6 ml).

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης προσεκτικά πριν από τη χρήση.
Μόνο από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/303/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Orfadin 4 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orfadin 4 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
Nitisinone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml περιέχει 4 mg nitisinone.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα
90 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης προσεκτικά πριν από τη χρήση.
Μόνο από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε σε όρθια θέση.
Το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.
Ημερομηνία που βγάλατε το προϊόν από το ψυγείο:

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/303/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Σκληρά καψάκια Orfadin 2 mg
Σκληρά καψάκια Orfadin 5 mg
Σκληρά καψάκια Orfadin 10 mg
Σκληρά καψάκια Orfadin 20 mg
nitisinone

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Orfadin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orfadin
3. Πώς να πάρετε το Orfadin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Orfadin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Orfadin και ποια είναι η χρήση του

Το Orfadin περιέχει τη δραστική ουσία nitisinone. Το Orfadin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- μιας σπάνιας ασθένειας που ονομάζεται κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος)
- μιας σπάνιας ασθένειας που ονομάζεται αλκαπτονουρία (AKU) σε ενήλικες

Στις ασθένειες αυτές, ο οργανισμός σας δε μπορεί να διασπάσει εντελώς το αμινοξύ που ονομάζεται τυροσίνη (τα αμινοξέα είναι δομικά στοιχεία των πρωτεϊνών μας), το οποίο παράγει βλαβερές ουσίες. Αυτές οι ουσίες συσσωρεύονται στον οργανισμό σας. Το Orfadin εμποδίζει τη διάσπαση της τυροσίνης και δε σχηματίζονται οι βλαβερές ουσίες.

Για τη θεραπεία της κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1, πρέπει να ακολουθείτε ειδική διαίτα όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, διότι η τυροσίνη θα παραμείνει στον οργανισμό σας. Αυτή η ειδική διαίτα βασίζεται σε χαμηλό περιεχόμενο τυροσίνης και φαινυλαλανίνης (ένα άλλο αμινοξύ).

Για τη θεραπεία της AKU, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να ακολουθείτε ειδική διαίτα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orfadin

Μην πάρετε το Orfadin

- σε περίπτωση αλλεργίας στη nitisinone ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Orfadin.

- Τα μάτια σας θα ελέγχονται από οφθαλμίατρο πριν την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nitisinone. Σε περίπτωση που κοκκινίσουν τα μάτια σας ή παρουσιαστούν άλλες επιδράσεις στα μάτια σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Τα οφθαλμολογικά προβλήματα, βλ. παράγραφο 4, μπορεί να είναι ένδειξη ανεπαρκούς ρύθμισης της διαίτας.

Κατά τη θεραπεία, θα γίνει αιμοληψία προκειμένου να ελέγξει ο γιατρός σας εάν είναι επαρκής η θεραπεία, αλλά και να βεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν πιθανές παρενέργειες που προκαλούν αιματολογικές διαταραχές.

Εάν λάβετε το Orfadin για τη θεραπεία της κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1, θα γίνει εξέταση του ήπατός σας σε τακτικά χρονικά διαστήματα διότι η ασθένεια επηρεάζει το ήπαρ.

Η παρακολούθηση από τον γιατρό σας θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 6 μήνες. Εάν αντιμετωπίσετε τυχόν παρενέργειες, συνιστώνται συχνότερα διαστήματα.

Άλλα φάρμακα και Orfadin

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Orfadin μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων όπως:

- Φάρμακα για την επιληψία (όπως η φαινυτοΐνη)
- Φάρμακα κατά της πήξης του αίματος (όπως η βαρφαρίνη)

Το Orfadin με τροφή

Εάν ξεκινήσετε τη θεραπεία μαζί με τροφή, συνιστάται να συνεχίσετε αυτόν τον τρόπο λήψης για όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση και θηλασμός

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αν μείνετε έγκυος, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Orfadin».

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, εάν αντιμετωπίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την όραση, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι η όρασή σας να επανέλθει στο φυσιολογικό (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

3. Πώς να πάρετε το Orfadin

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Για την κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1, η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με αυτό το φάρμακο θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ασθένειας.

Για την κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1, η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Ο γιατρός σας θα εξατομικεύσει τη δόση. Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Για την AKU, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε τα καψάκια, μπορείτε να τα ανοίξετε και να αναμείξετε τη σκόνη με μια μικρή ποσότητα νερού ή ροφήματος προκαθορισμένης διαίτας ακριβώς πριν τα πάρετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Orfadin από την κανονική

Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Orfadin

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Orfadin

Εάν έχετε την εντύπωση ότι το φάρμακο δεν δρα σωστά, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αφορά τα μάτια, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα τυροσίνης στο αίμα το οποίο μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά συμπτώματα. Σε ασθενείς με κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1, οι συχνά αναφερόμενες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα) οι οποίες προκαλούνται από υψηλότερα επίπεδα τυροσίνης στα μάτια (επιπεφυκίτιδα), θολρότητα και φλεγμονή του κερατοειδούς χιτώνα (κερατίτιδα), ευαισθησία στο φως (φωτοφοβία) και πόνος του οφθαλμού. Η φλεγμονή των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) είναι μια μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (ενδέχεται να επηρεάζει έως και 1 στα 100 άτομα).

Σε ασθενείς με AKU, οφθαλμικός ερεθισμός (κερατοπάθεια) και πόνος του οφθαλμού είναι πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 παρατίθενται παρακάτω:

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) και λευκοκυττάρων (λευκοπενία), έλλειμμα ορισμένων λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία).

Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση),
- κνησμός (κνίδωση), φλεγμονή δέρματος (αποφολιδωτική δερματίτιδα), εξάνθημα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με AKU παρατίθενται παρακάτω:

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- βρογχίτιδα
- πνευμονία
- φαγούρα (κνησμός), εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Orfadin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί μετά τη φράση «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών (για το καψάκιο των 2 mg) ή για 3 μήνες (για τα καψάκια των 5 mg, 10 mg και 20 mg) σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

Μην ξεχάσετε να σημειώσετε στη φιάλη την ημερομηνία που το βγάλατε από το ψυγείο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Orfadin

- Η δραστική ουσία είναι η nitisinone.
Orfadin 2 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg nitisinone.
Orfadin 5 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg nitisinone.
Orfadin 10 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg nitisinone.
Orfadin 20 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg nitisinone.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Συστατικό καψακίου: άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου).
Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171).
Μελάνη αποτυπώματος: οξείδιο του σιδήρου (E 172), κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου.

Εμφάνιση του Orfadin και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα καψάκια είναι λευκά, αδιαφανή, σκληρά και αποτελούνται από ζελατίνη, φέρουν την ένδειξη «NTBC» και την περιεκτικότητα των «2 mg», «5 mg», «10 mg» ή «20 mg», σε μαύρο χρώμα. Το καψάκιο περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Τα καψάκια συσκευάζονται σε πλαστικές φιάλες με απαραβίαστο πόμα. Κάθε φιάλη περιέχει 60 καψάκια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Orfadin 4 mg/ml πόσιμο εναιώρημα nitisinone

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Orfadin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orfadin
3. Πώς να πάρετε το Orfadin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Orfadin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Orfadin και ποια είναι η χρήση του

Το Orfadin περιέχει τη δραστική ουσία nitisinone. Το Orfadin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- μιας σπάνιας ασθένειας που ονομάζεται κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος)
- μιας σπάνιας ασθένειας που ονομάζεται αλκαπτονουρία (AKU) σε ενήλικες

Στις ασθένειες αυτές, ο οργανισμός σας δε μπορεί να διασπάσει εντελώς το αμινοξύ που ονομάζεται τυροσίνη (τα αμινοξέα είναι δομικά στοιχεία των πρωτεϊνών μας), το οποίο παράγει βλαβερές ουσίες. Αυτές οι ουσίες συσσωρεύονται στον οργανισμό σας. Το Orfadin εμποδίζει τη διάσπαση της τυροσίνης και δε σχηματίζονται οι βλαβερές ουσίες.

Για τη θεραπεία της κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1, πρέπει να ακολουθείτε ειδική διαίτα όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, διότι η τυροσίνη θα παραμείνει στον οργανισμό σας. Αυτή η ειδική διαίτα βασίζεται σε χαμηλό περιεχόμενο τυροσίνης και φαινυλαλανίνης (ένα άλλο αμινοξύ).

Για τη θεραπεία της AKU, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να ακολουθείτε ειδική διαίτα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orfadin

Μην πάρετε το Orfadin

- σε περίπτωση αλλεργίας στη nitisinone ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Orfadin.

- Τα μάτια σας θα ελέγχονται από οφθαλμίατρο πριν την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nitisinone. Σε περίπτωση που κοκκινίσουν τα μάτια σας ή παρουσιαστούν άλλες επιδράσεις στα μάτια σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Τα οφθαλμολογικά προβλήματα, βλ. παράγραφο 4, μπορεί να είναι ένδειξη ανεπαρκούς ρύθμισης της διαίτας.

Κατά τη θεραπεία, θα γίνει αιμοληψία προκειμένου να ελέγξει ο γιατρός σας εάν είναι επαρκής η θεραπεία, αλλά και να βεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν πιθανές παρενέργειες που προκαλούν αιματολογικές διαταραχές.

Εάν λάβετε το Orfadin για τη θεραπεία της κληρονομικής τυροσιναιμίας τύπου 1, θα γίνει εξέταση του ήπατός σας σε τακτικά χρονικά διαστήματα διότι η ασθένεια επηρεάζει το ήπαρ.

Η παρακολούθηση από τον γιατρό σας θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 6 μήνες. Εάν αντιμετωπίσετε τυχόν παρενέργειες, συνιστώνται συχνότερα διαστήματα.

Άλλα φάρμακα και Orfadin

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Orfadin μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων όπως:

- Φάρμακα για την επιληψία (όπως η φαινυτοΐνη)
- Φάρμακα κατά της πήξης του αίματος (όπως η βαρφαρίνη)

Το Orfadin με τροφή

Συνιστάται η συγχορήγηση τροφής μαζί με το πόσιμο εναιώρημα.

Κύηση και θηλασμός

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αν μείνετε έγκυος, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Orfadin».

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, εάν αντιμετωπίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την όραση, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι η όρασή σας να επανέλθει στο φυσιολογικό (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Το Orfadin περιέχει νάτριο, γλυκερίνη και βενζοϊκό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,7 mg (0,03 mmol) νατρίου ανά ml.

Μια δόση 20 ml πόσιμου εναιωρήματος (10 g γλυκερίνης) ή περισσότερο μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο, στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

Το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών) σε πρόωρα και τελειόμηνια ικτερικά νεογνά και να εξελιχθεί σε πυρηνικό ίκτερο (εγκεφαλική βλάβη λόγω εναποθέσεων χολερυθρίνης στον εγκέφαλο). Τα επίπεδα χολερυθρίνης (μια ουσία που προκαλεί το κιτρίνισμα του δέρματος σε υψηλά επίπεδα) στο αίμα του νεογνού θα παρακολουθούνται στενά. Εάν τα επίπεδα είναι σημαντικά υψηλότερα από ό,τι θα έπρεπε να είναι, ιδίως σε πρόωρα βρέφη με παράγοντες κινδύνου όπως οξέωση (υπερβολικά χαμηλό pH στο αίμα) και χαμηλό επίπεδο λευκοματίνης (μια πρωτεΐνη στο αίμα) θα εξεταστεί η θεραπεία με καψάκια Orfadin αντί για το πόσιμο εναιώρημα μέχρι να κανονικοποιηθούν τα επίπεδα χολερυθρίνης πλάσματος.

3. Πώς να πάρετε το Orfadin

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες που δίνονται παρακάτω για την προετοιμασία και τη χορήγηση της δόσης, προκειμένου να διασφαλίσετε ότι χορηγείται η σωστή δόση.

Για την κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1, η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με αυτό το φάρμακο θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ασθένειας.

Για την κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1, η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται από το στόμα. Ο γιατρός σας θα εξατομικεύσει τη δόση. Συνιστάται η χορήγηση τη δόσης μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg, συνιστάται η συνολική ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Για την AKU, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα.

Το πόσιμο εναιώρημα χορηγείται απευθείας από του στόματος με μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος χωρίς αραιώση.

Το Orfadin δεν πρέπει να ενίεται. Μην προσαρτάτε βελόνη στη σύριγγα.

Πώς να προετοιμάσετε τη δόση προς χορήγηση

Η δόση που θα σας συνταγογραφήσει ο γιατρός σας πρέπει να χορηγείται σε **ml εναιωρήματος** και όχι σε mg. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η σύριγγα για χορήγηση από στόματος, η οποία χρησιμοποιείται για την αναρρόφηση της σωστής δόσης από τη φιάλη, φέρει ενδείξεις σε ml. **Αν η συνταγή σας είναι σε mg, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας για να λάβετε συμβουλές.**

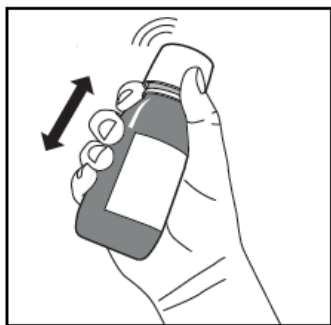
Η συσκευασία περιέχει, μια φιάλη φαρμάκου με πόμα, έναν προσαρμογέα φιάλης και τρεις σύριγγες για χορήγηση από στόματος (1,5 ml, 3 ml και 6 ml). Χρησιμοποιείτε πάντα μία από τις σύριγγες για χορήγηση από στόματος που παρέχονται για να πάρετε το φάρμακο.

- Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος 1,5 ml (η μικρότερη σύριγγα για χορήγηση από στόματος) φέρει ενδείξεις από 0,1 ml έως 1,5 ml με μικρότερες διαβαθμίσεις του 0,05 ml. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μικρότερων από ή έως 1,5 ml.
- Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος 3 ml (η σύριγγα για χορήγηση από στόματος μεσαίου μεγέθους) φέρει ενδείξεις από 1 ml έως 3 ml με μικρότερες διαβαθμίσεις του 0,1 ml. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μεταξύ 1,5 ml και 3 ml.
- Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος 6 ml (η μεγαλύτερη σύριγγα για χορήγηση από στόματος) φέρει ενδείξεις από 1 ml έως 6 ml με μικρότερες διαβαθμίσεις των 0,25 ml. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μεγαλύτερων από 3 ml.

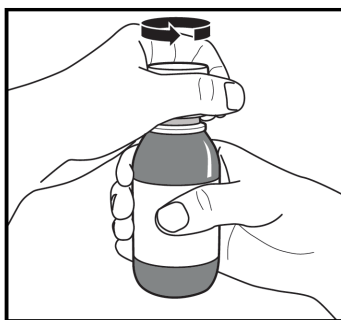
Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε τη σωστή σύριγγα για χορήγηση από στόματος κατά τη λήψη του φαρμάκου. Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δώσουν συμβουλές σχετικά με τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ανάλογα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί.

Πώς να προετοιμάσετε μια νέα φιάλη φαρμάκου για την πρώτη χρήση:

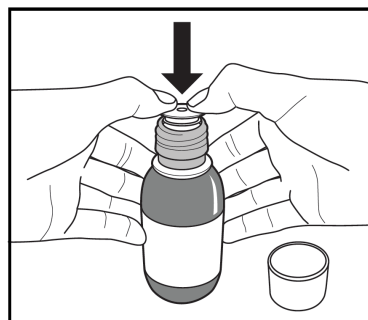
Προτού λάβετε την πρώτη δόση, ανακινήστε έντονα τη φιάλη, επειδή λόγω της μακροχρόνιας φύλαξης τα σωματίδια σχηματίζουν ένα στερεό σώμα στον πυθμένα της φιάλης. Ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:



Εικόνα Α.



Εικόνα Β.



Εικόνα Γ.

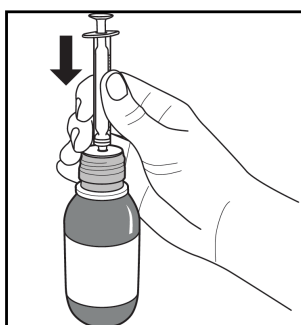
1. Βγάλτε τη φιάλη από το ψυγείο. Σημειώστε στην ετικέτα της φιάλης την ημερομηνία που τη βγάλατε από το ψυγείο.
2. Ανακινήστε έντονα τη φιάλη για **τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα** μέχρι την πλήρη διασπορά του στερεού σώματος στον πυθμένα της φιάλης (Εικόνα Α).
3. Αφαιρέστε το βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά πιέζοντάς το σταθερά προς τα κάτω και στρέφοντας το αριστερόστροφα (Εικόνα Β).
4. Τοποθετήστε την ανοιχτή φιάλη σε όρθια θέση πάνω σε ένα τραπέζι. Πιέστε σταθερά τον πλαστικό προσαρμογέα στο λαιμό της φιάλης ώστε να εισαχθεί όσο το δυνατόν περισσότερο στη φιάλη (Εικόνα Γ) και κλείστε τη φιάλη με το βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά.

Για τη χορήγηση της δόσης, ανατρέξτε στις ακόλουθες οδηγίες «Πώς να προετοιμάσετε μια δόση φαρμάκου»

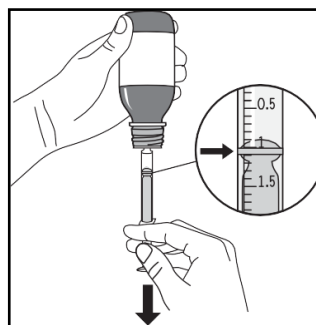
Πώς να προετοιμάσετε μια δόση φαρμάκου



Εικόνα Δ.



Εικόνα Ε.



Εικόνα ΣΤ.

1. Ανακινήστε έντονα τη φιάλη για **τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα** (Εικόνα Δ).
2. Αμέσως μετά, ανοίξτε τη φιάλη αφαιρώντας το βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά.
3. Πιέστε το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος μέχρι τέρμα.
4. Διατηρήστε τη φιάλη σε όρθια θέση και εισαγάγετε σταθερά τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος στην οπή του επάνω μέρους της φιάλης (Εικόνα Ε).
5. Αναποδογυρίστε προσεκτικά τη φιάλη με τοποθετημένη τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος (Εικόνα ΣΤ).

6. Για να εξαγάγετε τη συνταγογραφούμενη δόση (ml), τραβήξτε το έμβολο **αργά** προς τα κάτω μέχρι η επάνω πλευρά του εμβόλου να είναι πλήρως ευθυγραμμισμένη με τη γραμμή που υποδεικνύει τη δόση (Εικόνα ΣΤ). Αν παρατηρηθούν φυσαλίδες αέρα εντός της γεμισμένης σύριγγας για χορήγηση από στόματος, ωθήστε το έμβολο ξανά προς τα επάνω μέχρι να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες αέρα. Κατόπιν, τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω ξανά μέχρι η επάνω πλευρά να είναι πλήρως ευθυγραμμισμένη με τη γραμμή που υποδεικνύει τη δόση.
7. Γυρίστε ξανά τη φιάλη σε όρθια θέση. Αφαιρέστε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος στρέφοντάς την με απαλές κινήσεις για να την βγάλετε από τη φιάλη.
8. Η δόση πρέπει να χορηγηθεί από του στόματος αμέσως (χωρίς αραίωση), προκειμένου να αποφευχθεί ο σχηματισμός στερεής μάζας στο εσωτερικό της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος πρέπει να εκκενωθεί **αργά** προκειμένου να είναι δυνατή η κατάποση. Η ταχεία έγχυση του φαρμάκου ενδέχεται να προκαλέσει πνιγμό.
9. Επανατοποθετήστε το βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά αμέσως μετά τη χρήση. Δεν θα πρέπει να αφαιρέσετε τον προσαρμογέα της φιάλης.
10. Η φιάλη πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (όχι μεγαλύτερη των 25°C).

Καθαρισμός:

Καθαρίστε **αμέσως** τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος με κρύο νερό βρύσης μόνο και, εάν είναι απαραίτητο, μετακινώντας το έμβολο μέσα-έξω. Απομακρύνετε με τσίναγμα το νερό που απομένει και αφήστε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος να στεγνώσει μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Μην αποσυναρμολογείτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Orfadin από την κανονική

Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Orfadin

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Orfadin

Εάν έχετε την εντύπωση ότι το φάρμακο δεν δρα σωστά, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αφορά τα μάτια, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να προβεί σε οφθαλμολογική εξέταση. Η θεραπεία με nitisinone οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα τυροσίνης στο αίμα το οποίο μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά συμπτώματα. Σε ασθενείς με κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1, οι συχνά αναφερόμενες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα) οι οποίες προκαλούνται από υψηλότερα επίπεδα τυροσίνης στα μάτια (επιπεφυκίτιδα), θολερότητα και φλεγμονή του κερατοειδούς χιτώνα (κερατίτιδα), ευαισθησία στο φως (φωτοφοβία) και πόνος του οφθαλμού. Η φλεγμονή των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) είναι μια μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (ενδέχεται να επηρεάζει έως και 1 στα 100 άτομα).

Σε ασθενείς με AKU, οφθαλμικός ερεθισμός (κερατοπάθεια) και πόνος του οφθαλμού είναι πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με κληρονομική τυροσιναιμία τύπου 1 παρατίθενται παρακάτω:

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) και λευκοκυττάρων (λευκοπενία), έλλειμμα ορισμένων λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία).

Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση),
- κνησμός (κνίδωση), φλεγμονή δέρματος (αποφολιδωτική δερματίτιδα), εξάνθημα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με AKU παρατίθενται παρακάτω:

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- βρογχίτιδα
- πνευμονία
- φαγούρα (κνησμός), εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Orfadin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί μετά τη φράση «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη φιάλη σε όρθια θέση.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία περίοδο 2 μηνών σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C, μετά την πάροδο της οποίας πρέπει να απορρίπτεται.

Μην ξεχάσετε να σημειώσετε στη φιάλη την ημερομηνία που το βγάλατε από το ψυγείο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Orfadin

- Η δραστική ουσία είναι η nitisinone. Κάθε ml περιέχει 4 mg nitisinone.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροξυπροπυλική μεθυλοκυτταρίνη, γλυκερίνη (βλ. παράγραφο 2), πολυσορβάτη 80, βενζοϊκό νάτριο (E211) (βλ. παράγραφο 2), ένυδρο κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο (βλ. παράγραφο 2), άρωμα φράουλας (τεχνητό) και υπερκαθαρό νερό.

Εμφάνιση του Orfadin και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πόσιμο εναιώρημα είναι ένα λευκό, ελαφρά πυκνότερο, αδιαφανές εναιώρημα. Προτού ανακινήσετε τη φιάλη, μπορεί να παρουσιάζει στερεό σώμα στον πυθμένα και ελαφρά οπαλίζον υγρό. Παρέχεται σε καφέ φιάλη 100 ml με λευκό βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 90 ml εναιωρήματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης και τρεις σύριγγες για χορήγηση από στόματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Σουηδία

Παρασκευαστής

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Σουηδία

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

Σουηδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.