

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orfadin 2 mg hårde kapsler  
Orfadin 5 mg hårde kapsler  
Orfadin 10 mg hårde kapsler  
Orfadin 20 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 2 mg nitisinon.  
Hver kapsel indeholder 5 mg nitisinon.  
Hver kapsel indeholder 10 mg nitisinon.  
Hver kapsel indeholder 20 mg nitisinon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvide, opale kapsler (6 x 16 mm) med "NTBC 2 mg" påtryk i sort på selve kapslen.  
Hvide, opale kapsler (6 x 16 mm) med "NTBC 5 mg" påtryk i sort på selve kapslen.  
Hvide, opale kapsler (6 x 16 mm) med "NTBC 10 mg" påtryk i sort på selve kapslen.  
Hvide, opale kapsler (6 x 16 mm) med "NTBC 20 mg" påtryk i sort på selve kapslen.  
Kapslen indeholder et hvidt til hvidligt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne og pædiatriske (alle aldersgrupper) patienter med en bekræftet diagnose på arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) i kombination med kostmæssige restriktioner af tyrosin og fenylalanin.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med nitisinon bør startes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandlingen af HT-1-patienter.

#### Dosering

Behandlingen af alle sygdommens genotyper bør startes så hurtigt som muligt for at øge den totale overlevelse og undgå komplikationer, såsom leversvigt, levercancer og nyresygdomme. I tillæg til behandlingen med nitisinon kræves der en kost, der er fattig på fenylalanin og tyrosin. Patienten skal følges med monitorering af plasma-aminosyrer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalede daglige startdosis til børn og voksne er 1 mg/kg legemsvægt givet oralt. Dosis af nitisinon bør justeres individuelt. Det anbefales at administrere dosis én gang dagligt. Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter med en legemsvægt < 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

#### *Dosisjustering*

Under regelmæssig monitorering er det passende at følge succinylacetone i urinen, leverfunktionstests og alfa-føtoprotein (se pkt. 4.4). Hvis succinylacetone stadig kan måles i urinen én måned efter start på behandling med nitisinon, bør dosis af nitisinon øges til 1,5 mg/kg legemsvægt/dag. En dosis på 2 mg/kg

legemsvægt/dag kan være nødvendig baseret på evalueringen af alle biokemiske parametre. Denne dosis bør betragtes som en maksimal dosis for alle patienter.

Hvis det biokemiske respons er tilfredsstillende, bør dosis kun justeres i henhold til øgning i legemsvægt.

Udover de ovenfor nævnte tests kan det imidlertid i forbindelse med indledning af behandlingen, efter skift fra dosering to gange dagligt til én gang dagligt, eller hvis der optræder forværring, være nødvendigt at følge alle tilgængelige biokemiske parametre nøjere (dvs. plasma-succinylacetone, urin-5-aminolevulinsyre (ALA) og erythrocyt-porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet).

#### *Særlige patientgrupper*

Der er ingen specifikke dosisbefalinger for ældre patienter eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Dosisbefalingen i mg/kg legemsvægt er den samme hos børn og voksne.

Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter med en legemsvægt < 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

#### Administration

Kapslen kan åbnes, og indholdet opslæmmes umiddelbart inden indtagelse i en smule vand eller modermælkserstatning.

Orfadin fås også som en 4 mg/ml oral suspension til pædiatriske patienter, som har problemer med at sluge kapsler.

Hvis nitisinon startes op sammen med mad, anbefales det, at dette bibeholdes rutinemæssigt, se pkt. 4.5.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Mødre, der får nitisinon, må ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Monitorering af plasma-tyrosin-niveauerne

Det anbefales, at en undersøgelse af øjnene med en spaltelampe udføres, inden der indledes behandling med nitisinon, og derefter regelmæssigt, mindst én gang årligt. En patient, der udviser visuelle forstyrrelser under behandling med nitisinon, bør uden forsinkelse undersøges af en oftalmolog. Det bør fastslås, om patienten følger sit kostprogram, og plasma-tyrosinkoncentrationen bør måles. En kost med mere begrænset tyrosin og fenyloalanin bør implementeres i tilfælde af, at niveauet af plasma-tyrosin er over 500 mikromol/l. Det anbefales ikke at sænke plasma-tyrosinkoncentrationen ved reduktion eller afbrydelse af nitisinon, da den metaboliske defekt kan resultere i forværring af patientens kliniske tilstand.

#### Levermonitorering

Leverfunktionen bør monitoreres regelmæssigt med leverfunktionstests og afbildning af leveren. Det anbefales også at monitorere koncentrationen af serum alfa-føtoprotein. Øgning i koncentrationen af serum alfa-føtoprotein kan være et tegn på utilstrækkelig behandling. Patienter med øgende alfa-føtoprotein eller tegn på knuder i leveren bør altid evalueres for hepatisk malignitet.

#### Monitorering af trombocytter og leukocytter

Det anbefales at monitorere trombocytter og leukocytter regelmæssigt, da nogle få tilfælde af reversibel trombocytopeni og leukopeni blev observeret under den kliniske evaluering.

Opfølgingsbesøg bør foretages hver 6. måned; kortere interval mellem hvert besøg anbefales hvis der optræder bivirkninger.

#### Anvendelse sammen med andre lægemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hæmmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til forhøjede plasmakoncentrationer af lægemidler, der administreres samtidigt, og primært metaboliseres via CYP 2C9. Patienter behandlet med nitisinon, som samtidigt behandles med lægemidler med et snævert terapeutisk vindue, der metaboliseres via CYP 2C9, såsom warfarin og phenytoin, bør derfor monitoreres nøje. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.5).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Nitisinon metaboliseres *in vitro* af CYP 3A4, og dosisjustering kan derfor blive nødvendig, når nitisinon gives samtidig med stoffer som hæmmer eller fremmer dette enzym.

Baseret på data fra et klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, er nitisinon en moderat hæmmer af CYP 2C9 (2,3 gange stigning i tolbutamid AUC). Derfor kan behandlingen med nitisinon føre til en forhøjet plasmakoncentration af lægemidler, der administreres samtidigt, og primært metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svag induktor af CYP 2E1 (30 % reduktion i chlorzoxazon AUC) og en svag hæmmer af OAT1 og OAT3 (1,7 gange stigning i AUC for furosemid), hvorimod nitisinon ikke hæmmede CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Der er ikke udført formelle studier om fødevarerinteraktioner med Orfadin hårde kapsler. Nitisinon har imidlertid været givet samtidig med mad under indsamling af effekt- og sikkerhedsdata. Det anbefales derfor, at hvis nitisinonbehandling med Orfadin hårde kapsler startes op sammen med mad, bør dette bibeholdes rutinemæssigt, se pkt. 4.2.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af nitisinon til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Orfadin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nitisinon.

##### Amning

Det er ukendt, om nitisinon udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist postnatale bivirkninger via eksponering over for nitisinon i mælk. Mødre, der får nitisinon, må derfor ikke amme, da en risiko for det ammende barn ikke kan udelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3).

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende nitisinons indvirkning på fertilitet.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Orfadin påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger, der involverer øjnene (se pkt. 4.8), kan påvirke synet. Hvis synet er påvirket, bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil reaktionen forbedres.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

På grund af sin virkningsmåde øger nitisinon tyrosinniveauerne hos alle patienter, der bliver behandlet med nitisinon. Øjenrelaterede bivirkninger som f.eks. konjunktivitis, corneal opacitet, keratitis, fotofobi og øjensmerter, der relaterer sig til forhøjede tyrosinniveauer, er derfor almindelige. Andre almindelige bivirkninger omfatter trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitis kan forekomme ikke almindeligt.

### Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne, der er anført nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklassen og absolut hyppighed, er baseret på data fra kliniske studier og anvendelsen efter markedsføringen. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Almindelig	Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni
	Ikke almindelig	Leukocytose
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis, corneal opacitet, keratitis, fotofobi, øjensmerter
	Ikke almindelig	Blepharitis
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Eksfoliativ dermatitis, erythematøst udslæt, pruritus
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjede tyrosinniveauer

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandling med nitisinon fører til forhøjede niveauer af tyrosin. Forhøjede niveauer af tyrosin er blevet forbundet med øjenrelaterede bivirkninger som f.eks. corneal opacitet og hyperkeratotiske læsioner. Begrænsning af tyrosin og fenylalanin i kosten bør begrænse toksiciteten forbundet med denne type tyrosinæmi ved at sænke tyrosinniveauerne (se pkt. 4.4).

I kliniske studier var granulocytopeni kun ikke almindeligt alvorlig ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) og ikke associeret med infektioner. Bivirkninger, der påvirkede MedDRA-systemorganklassen blod og lymfesystem, blev svagere under fortsat behandling med nitisinon.

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen baserer sig hovedsageligt på den pædiatriske population, eftersom nitisinonbehandling bør iværksættes, så snart diagnosen arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) er blevet stillet. Ud fra de kliniske studier og data efter markedsføringen er der ikke noget, der tyder på, at sikkerhedsprofilen er forskellig i forskellige undergrupper af den pædiatriske population eller forskellig fra sikkerhedsprofilen hos voksne patienter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Indtagelse ved et uheld af nitisinon af personer, der spiser normal kost uden restriktioner for tyrosin og fenylalanin, vil resultere i forhøjede niveauer af tyrosin. Forhøjede niveauer af tyrosin er blevet

forbundet med toksicitet for øjnene, huden og nervesystemet. Restriktioner for tyrosin og fenylalanin i kosten skulle begrænse toksiciteten forbundet med denne type tyrosinæmi. Der foreligger ikke information om specifik behandling af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, Diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16A X04.

#### Virkningsmekanisme

Den biokemiske defekt ved arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) er en mangel på fumarylacetoacethydrolyase, der er det sidste enzym på tyrosinkatabolismens vej. Nitison er en kompetitiv hæmmer af 4-hydroxyfenylpyruvatdioxygenase, et enzym, der går forud for fumarylacetoacethydrolyase i tyrosinkatabolismens vej. Ved at hæmme den normale katabolisme af tyrosin hos patienter med HT-1, forhindrer nitison akkumuleringen af de toksiske mellemprodukter maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Hos patienter med HT-1, omdannes disse mellemprodukter til de toksiske metabolitter succinylacetone og succinylacetoacetat. Succinylacetone hæmmer porfyrinsyntesevejen, der leder til akkumulering af 5-aminolevulinat.

#### Farmakodynamisk virkning

Behandling med nitison leder til normaliseret porfyrinmetabolisme med normal erythrocyt porfobilinogen-syntaseaktivitet og urin 5-aminolevulinat, nedsat udskillelse af succinylacetone i urinen, øget plasmakoncentration af tyrosin og øget udskillelse af fenolsyrer i urinen. Tilgængelige data fra en klinisk studie indikerer, at hos mere end 90 % af patienterne blev succinylacetone i urinen normaliseret under den første uges behandling. Succinylacetone skulle ikke kunne måles i urin eller plasma, når dosis af nitison er korrekt justeret.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske studie var åbent og ukontrolleret. Doseringshyppigheden i studiet var to gange dagligt. Sandsynlighederne for overlevelse efter 2, 4 og 6 års behandling med nitison er opsummeret i nedenstående tabel.

NTBC-studiet (N=250)			
Alder ved behandlingsstart	2 år	4 år	6 år
≤ 2 måneder	93 %	93 %	93 %
≤ 6 måneder	93 %	93 %	93 %
> 6 måneder	96 %	95 %	95 %
Samlet	94 %	94 %	94 %

Data fra et studie anvendt som historisk kontrol (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sandsynligheder for overlevelse.

Alder ved start af symptomer	1 år	2 år
< 2 måneder	38 %	29 %
> 2-6 måneder	74 %	74 %
> 6 måneder	96 %	96 %

Det sås også, at behandling med nitison resulterede i en nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom (HCC), sammenlignet med historiske data for behandling med kostmæssige restriktioner alene. Man fandt ud af, at tidlig indledning af behandling resulterede i en yderligere nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom.

2, 4 og 6 års sandsynligheden for, at HCC ikke udvikles under nitisinonbehandling for patienter på 24 måneder og derunder ved behandlingsstart, og for patienter over 24 måneder ved behandlingsstart vises i følgende tabel:

NTBC-studiet (N=250)							
	Antal patienter				Sandsynlighed for fravær af HCC (95 % konfidensinterval)		
	ved start	efter 2 år	efter 4 år	efter 6 år	efter 2 år	efter 4 år	efter 6 år
Alle patienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Startalder ≤ 24 måneder	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startalder > 24 måneder	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I et internationalt studie af patienter med HT-1, hvor kostrestriktioner var eneste behandling, blev det fundet, at HCC var blevet diagnosticeret hos 18 % af alle patienter i alderen 2 år og derover.

Der blev udført et studie med 19 patienter med HT-1 for at evaluere farmakokinetikken, virkningen og sikkerheden ved dosering én gang dagligt sammenlignet med dosering to gange dagligt. Der var ingen klinisk vigtige forskelle i bivirkninger eller andre sikkerhedsvurderinger mellem dosering én og to gange dagligt. Ingen patienter havde detekterbart niveau af succinylacetone (SA) ved slutningen af behandlingsperioden med dosering én gang dagligt. Studiet indikerer, at administration én gang dagligt er sikkert og effektivt hos patienter i alle aldre. Der foreligger imidlertid begrænsede data for patienter med legemsvægt < 20 kg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke udført formelle studier af absorption, fordeling, metabolisme og elimination med nitisinon. Hos 10 raske, mandlige frivillige var, efter administration af en enkelt dosis nitisinon kapsler (1 mg/kg legemsvægt), den terminale halveringstid (median) af nitisinon i plasma 54 timer (spændende fra 39 til 86 timer). En populationsfarmakokinetisk analyse af en population er blevet gennemført på en gruppe på 207 HT-1 patienter. Clearance og halveringstid blev bestemt til at være henholdsvis 0,0956 l/kg legemsvægt/dag og 52,1 timer.

*In vitro*-studier med brug af menneskelige levermikrosomer og cDNA-udtrykte P450 enzymer har vist begrænset CYP 3A4-medieret metabolisme.

Baseret på data fra et klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, forårsagede nitisinon en 2,3 gange stigning i  $AUC_{\infty}$  for CYP 2C9-substratet tolbutamid, hvilket er indikativt for en moderat hæmning af CYP 2C9. Nitisinon forårsagede en ca. 30 % reduktion i chlorzoxazon  $AUC_{\infty}$ , hvilket er indikativt for en svag induktion af CYP 2E1. Nitisinon hæmmer ikke CYP 2D6, da metoprolol  $AUC_{\infty}$  ikke blev påvirket af administrationen af nitisinon. Furosemid  $AUC_{\infty}$  var forhøjet 1,7 gange, hvilket indikerer en svag hæmning af OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Baseret på *in vitro*-studier forventes nitisinon ikke at hæmme CYP 1A2-, 2C19- eller 3A4-medieret metabolisme eller at inducere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitisinon forventes ikke at hæmme P-gp-, BCRP- eller OCT2-medieret transport. Plasmakoncentrationen af nitisinon, der opnås i klinisk regi, forventes ikke at hæmme OATP1B1-, OATP1B3-medieret transport.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Nitisinon har vist embryo-føtal toksicitet hos mus og kanin ved klinisk relevante dosisniveauer. I kanin inducerede nitisinon en dosisrelateret øgning i misdannelser (umbilicalt hernie og gastroschise) fra et dosisniveau, der var 2,5 gange højere end den anbefalede humane dosis på 2 mg/kg/dag.

En præ- og postnatal udviklingsstudie i mus viste statistisk signifikant nedsat overlevelse hos ungerne og nedsat vækst hos ungerne under afvænningsperioden ved dosisniveauer, der var henholdsvis 125 og 25 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis for mennesker med en tendens i retning af en negativ virkning på overlevelsen hos ungerne startende fra doseringen på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterede eksponering via mælk i en nedsat middelvægt for ungerne og læsioner af cornea.

Der blev ikke observeret mutagen, men svag klastogen aktivitet i *in vitro* studier. Der fandtes intet bevis for *in vivo* genotoksicitet (mikronukleustest på mus og UDS-test (*unscheduled DNA-syntese*) med museleverceller). Nitisinon viste ikke karcinogenicitet i et 26-ugers karcinogenicitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### Kapslens indhold

Stivelse, prægelatiniseret (majs)

#### Kapselskallen

gelatine

titandioxid (E 171)

#### Prægeblæk

sort jernoxid (E 172)

shellac

propylenglycol

ammoniumhydroxid

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

Under holdbarhedstiden kan patienten opbevare kapslerne i en enkelt periode på 2 måneder (for kapsler på 2 mg) og 3 måneder (for kapsler på 5 mg, 10 mg og 20 mg) ved en temperatur på ikke over 25 °C. Herefter skal produktet kasseres.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Glas af højdensitet polyethylen med et anbrudssikret låg af lavdensitet polyethylen, indeholdende 60 kapsler.



## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar 2005

Dato for sidste fornyelse: 19. januar 2010

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orfadin 4 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 4 mg nitisinon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder:

natrium 0,7 mg (0,03 mmol)

glycerol 500 mg

natriumbenzoat 1 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Hvid, let viskøs uigennemsigtig suspension.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne og pædiatriske (alle aldersgrupper) patienter med en bekræftet diagnose på arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) i kombination med kostmæssige restriktioner af tyrosin og fenylalanin.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med nitisinon bør startes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandlingen af HT-1-patienter.

#### Dosering

Behandlingen af alle sygdommens genotyper bør startes så hurtigt som muligt for at øge den totale overlevelse og undgå komplikationer, såsom leversvigt, levercancer og nyresygdomme. I tillæg til behandlingen med nitisinon kræves der en kost, der er fattig på fenylalanin og tyrosin. Patienten skal følges med monitorering af plasma-aminosyrer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalede daglige startdosis til børn og voksne er 1 mg/kg legemsvægt givet oralt. Dosis af nitisinon bør justeres individuelt. Det anbefales at administrere dosis én gang dagligt. Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter med en legemsvægt < 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

#### *Dosisjustering*

Under regelmæssig monitorering er det passende at følge succinylacetone i urinen, leverfunktionstests og alfa-føtoprotein (se pkt. 4.4). Hvis succinylacetone stadig kan måles i urinen én måned efter start på behandling med nitisinon, bør dosis af nitisinon øges til 1,5 mg/kg legemsvægt/dag. En dosis på 2 mg/kg legemsvægt/dag kan være nødvendig baseret på evalueringen af alle biokemiske parametre. Denne dosis bør betragtes som en maksimal dosis for alle patienter.

Hvis det biokemiske respons er tilfredsstillende, bør dosis kun justeres i henhold til øgning i legemsvægt.

Udover de ovenfor nævnte tests kan det imidlertid i forbindelse med indledning af behandlingen, efter skift fra dosering to gange dagligt til én gang dagligt, eller hvis der optræder forværring, være nødvendigt at følge alle tilgængelige biokemiske parametre nøjere (dvs. plasma-succinylacetone, urin-5-aminolevulinsyre (ALA) og erythrocyt-porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet).

#### *Særlige patientgrupper*

Der er ingen specifikke dosisanbefalinger for ældre patienter eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Dosisanbefalingen i mg/kg legemsvægt er den samme hos børn og voksne.

Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter med en legemsvægt < 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

#### Administration

Suspensionen administreres i patientens mund med en oral sprøjte uden fortynding. Der er 1 ml, 3 ml og 5 ml orale sprøjter i pakningen til afmåling af dosis i ml i henhold til den ordinerede dosering. De orale sprøjter er graderet i intervaller på henholdsvis 0,01 ml, 0,1 ml og 0,2 ml. Tabellen nedenfor viser dosiskonverteringen (mg/ml) for de tre orale sprøjtestørrelser.

Dosiskonverteringstabeller for hver af de tre størrelser af orale sprøjter:

<b>1 ml oral sprøjte (0,01 ml inddelinger)</b>	<b>Dosis Orfadin</b>		<b>3 ml oral sprøjte (0,1 ml inddelinger)</b>	<b>Dosis Orfadin</b>		<b>5 ml oral sprøjte (0,2 ml inddelinger)</b>	<b>Dosis Orfadin</b>	
	<b>mg</b>	<b>ml</b>		<b>mg</b>	<b>ml</b>		<b>mg</b>	<b>ml</b>
	1,00	0,25		4,5	1,1		13,0	3,2
	1,25	0,31		5,0	1,3		14,0	3,6
	1,50	0,38		5,5	1,4		15,0	3,8
	1,75	0,44		6,0	1,5		16,0	4,0
	2,00	0,50		6,5	1,6		17,0	4,2
	2,25	0,56		7,0	1,8		18,0	4,6
	2,50	0,63		7,5	1,9		19,0	4,8
	2,75	0,69		8,0	2,0		20,0	5,0
	3,00	0,75		8,5	2,1			
	3,25	0,81		9,0	2,3			
	3,50	0,88		9,5	2,4			
	3,75	0,94		10,0	2,5			
	4,00	1,00		10,5	2,6			
				11,0	2,8			
				11,5	2,9			
				12,0	3,0			

#### *Vigtige oplysninger om brugsanvisningen:*

Redispergering er påkrævet før hver anvendelse ved kraftig omrystning. Før redispergering kan lægemidlet ligne en fast masse med en let opaliserende supernatant. Dosis skal trækkes op og administreres umiddelbart efter redispergering.

Det er vigtigt, at anvisningerne i pkt. 6.6 vedrørende forberedelse og administration af dosis følges, så en nøjagtig dosering sikres.

Det anbefales, at sundhedspersonalet viser patienten eller den person, der står for patientens behandling, hvordan de orale sprøjter anvendes for at sikre, at den korrekte volumen administreres og at ordineringen gives i ml.

Orfadin fås også som 2 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler, hvis det anses for at være bedre egnet for patienten.

Det anbefales, at den orale suspension tages sammen med mad, se pkt. 4.5.

#### Forholdsregler, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Der må ikke sættes nogen kanyle, intravenøse slanger eller andre anordninger til parenteral administration på den orale sprøjte.

Orfadin er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Mødre, der får nitisinon, må ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Monitorering af plasma-tyrosin-niveauerne

Det anbefales, at en undersøgelse af øjnene med en spaltelampe udføres, inden der indledes behandling med nitisinon, og derefter regelmæssigt, mindst én gang årligt. En patient, der udviser visuelle forstyrrelser under behandling med nitisinon, bør uden forsinkelse undersøges af en oftalmolog. Det bør fastslås, om patienten følger sit kostprogram, og plasma-tyrosinkoncentrationen bør måles. En kost med mere begrænset tyrosin og fenyloalanin bør implementeres i tilfælde af, at niveauet af plasma-tyrosin er over 500 mikromol/l. Det anbefales ikke at sænke plasma-tyrosinkoncentrationen ved reduktion eller afbrydelse af nitisinon, da den metaboliske defekt kan resultere i forværring af patientens kliniske tilstand.

#### Levermonitorering

Leverfunktionen bør monitoreres regelmæssigt med leverfunktionstests og afbildning af leveren. Det anbefales også at monitorere koncentrationen af serum alfa-føtoprotein. Øgning i koncentrationen af serum alfa-føtoprotein kan være et tegn på utilstrækkelig behandling. Patienter med øgende alfa-føtoprotein eller tegn på knuder i leveren bør altid evalueres for hepatisk malignitet.

#### Monitorering af trombocytter og leukocytter

Det anbefales at monitorere trombocytter og leukocytter regelmæssigt, da nogle få tilfælde af reversibel trombocytopeni og leukopeni blev observeret under den kliniske evaluering.

Opfølgingsbesøg bør foretages hver 6. måned; kortere interval mellem hvert besøg anbefales hvis der optræder bivirkninger.

#### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

##### *Glycerol*

Hver ml indeholder 500 mg. En dosis på 20 ml oral suspension (10 g glycerol) eller derover kan give hovedpine, mavebesvær og diarré.

##### *Natrium*

Hver ml indeholder 0,7 mg (0,03 mmol).

##### *Natriumbenzoat*

Hver ml indeholder 1 mg. Forhøjelsen af bilirubin efter dets fjernelse fra albumin, forårsaget af benzoesyre og dets salte, kan forværre gulsot hos neonater med gulsot, som enten er født for tidligt eller til tiden og udvikle sig til kernicterus (ukonjugeret bilirubin aflejres i hjernevævet). En nøje overvågning af plasmaniveauet for bilirubin hos nyfødte patienter er derfor af stor vigtighed. Bilirubinniveauer skal måles før behandlingsstart: i tilfælde af markant forhøjede plasmaniveauer af bilirubin, især hos for

tidligt fødte patienter med risikofaktorer som acidose og lave albuminniveauer, bør behandling med en behørigt afvejet del af en Orfadin-kapsel overvejes i stedet for den orale suspension, indtil plasmaniveauet af ukonjugeret bilirubin er normaliseret.

#### Anvendelse sammen med andre lægemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hæmmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til forhøjede plasmakoncentrationer af lægemidler, der administreres samtidigt, og primært metaboliseres via CYP 2C9. Patienter behandlet med nitisinon, som samtidigt behandles med lægemidler med et snævert terapeutisk vindue, der metaboliseres via CYP 2C9, såsom warfarin og phenytoin, bør derfor monitoreres nøje. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.5).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Nitisinon metaboliseres *in vitro* af CYP 3A4, og dosisjustering kan derfor blive nødvendig, når nitisinon gives samtidig med stoffer som hæmmer eller fremmer dette enzym.

Baseret på data fra et klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, er nitisinon en moderat hæmmer af CYP 2C9 (2,3 gange stigning i tolbutamid AUC). Derfor kan behandlingen med nitisinon føre til en forhøjet plasmakoncentration af lægemidler, der administreres samtidigt, og primært metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svag induktor af CYP 2E1 (30 % reduktion i chlorzoxazon AUC) og en svag hæmmer af OAT1 og OAT3 (1,7 gange stigning i AUC for furosemid), hvorimod nitisinon ikke hæmmede CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Fødevarer påvirker ikke biotilgængeligheden af nitisinon oral suspension, men indtagelse sammen med mad nedsætter absorptionsraten og som følge heraf fører det til et lavere udsving i serumkoncentrationerne inden for et doseringsinterval. Derfor anbefales det, at den orale suspension indtages sammen med mad, se pkt. 4.2.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af nitisinon til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Orfadin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nitisinon.

##### Amning

Det er ukendt, om nitisinon udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist postnatale bivirkninger via eksponering over for nitisinon i mælk. Mødre, der får nitisinon, må derfor ikke amme, da en risiko for det ammende barn ikke kan udelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3).

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende nitisinons indvirkning på fertilitet.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Orfadin påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger, der involverer øjnene (se pkt. 4.8), kan påvirke synet. Hvis synet er påvirket, bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil reaktionen forbedres.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

På grund af sin virkningsmåde øger nitisinon tyrosinniveauerne hos alle patienter, der bliver behandlet med nitisinon. Øjenrelaterede bivirkninger som f.eks. konjunktivitis, corneal opacitet, keratitis, fotofobi og øjensmerter, der relaterer sig til forhøjede tyrosinniveauer, er derfor almindelige. Andre almindelige bivirkninger omfatter trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitis kan forekomme ikke almindeligt.

### Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne, der er anført nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklassen og absolut hyppighed, er baseret på data fra kliniske studier og anvendelsen efter markedsføringen. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Almindelig	Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni
	Ikke almindelig	Leukocytose
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis, corneal opacitet, keratitis, fotofobi, øjensmerter
	Ikke almindelig	Blepharitis
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Eksfoliativ dermatitis, erythematøst udslæt, pruritus
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjede tyrosinniveauer

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandling med nitisinon fører til forhøjede niveauer af tyrosin. Forhøjede niveauer af tyrosin er blevet forbundet med øjenrelaterede bivirkninger som f.eks. corneal opacitet og hyperkeratotiske læsioner. Begrænsning af tyrosin og fenyloalanin i kosten bør begrænse toksiciteten forbundet med denne type tyrosinæmi ved at sænke tyrosinniveauerne (se pkt. 4.4).

I kliniske studier var granulocytopeni kun ikke almindeligt alvorlig ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) og ikke associeret med infektioner. Bivirkninger, der påvirkede MedDRA-systemorganklassen blod og lymfesystem, blev svagere under fortsat behandling med nitisinon.

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen baserer sig hovedsageligt på den pædiatriske population, eftersom nitisinonbehandling bør iværksættes, så snart diagnosen arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) er blevet stillet. Ud fra de kliniske studier og data efter markedsføringen er der ikke noget, der tyder på, at sikkerhedsprofilen er forskellig i forskellige undergrupper af den pædiatriske population eller forskellig fra sikkerhedsprofilen hos voksne patienter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Indtagelse ved et uheld af nitisinon af personer, der spiser normal kost uden restriktioner for tyrosin og fenylalanin, vil resultere i forhøjede niveauer af tyrosin. Forhøjede niveauer af tyrosin er blevet forbundet med toksicitet for øjnene, huden og nervesystemet. Restriktioner for tyrosin og fenylalanin i kosten skulle begrænse toksiciteten forbundet med denne type tyrosinæmi. Der foreligger ikke information om specifik behandling af overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16A X04.

#### Virkningsmekanisme

Den biokemiske defekt ved arvelig tyrosinæmi type 1 (HT-1) er en mangel på fumarylacetoacethydrolyase, der er det sidste enzym på tyrosinkatabolismens vej. Nitisinon er en kompetitiv hæmmer af 4-hydroxyfenylpyruvatdioxxygenase, et enzym, der går forud for fumarylacetoacethydrolyase i tyrosinkatabolismens vej. Ved at hæmme den normale katabolisme af tyrosin hos patienter med HT-1, forhindrer nitisinon akkumuleringen af de toksiske mellemprodukter maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Hos patienter med HT-1, omdannes disse mellemprodukter til de toksiske metabolitter succinylacetone og succinylacetoacetat. Succinylacetone hæmmer porfyrinsyntesevejen, der leder til akkumulering af 5-aminolevulinat.

#### Farmakodynamisk virkning

Behandling med nitisinon leder til normaliseret porfyrinmetabolisme med normal erythrocyt porfobilinogen-syntaseaktivitet og urin 5-aminolevulinat, nedsat udskillelse af succinylacetone i urinen, øget plasmakoncentration af tyrosin og øget udskillelse af fenolsyrer i urinen. Tilgængelige data fra en klinisk studie indikerer, at hos mere end 90 % af patienterne blev succinylacetone i urinen normaliseret under den første uges behandling. Succinylacetone skulle ikke kunne måles i urin eller plasma, når dosis af nitisinon er korrekt justeret.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske studie var åbent og ukontrolleret. Doseringshyppigheden i studiet var to gange dagligt. Sandsynlighederne for overlevelse efter 2, 4 og 6 års behandling med nitisinon er opsummeret i nedenstående tabel.

NTBC-studiet (N=250)			
Alder ved behandlingsstart	2 år	4 år	6 år
≤ 2 måneder	93 %	93 %	93 %
≤ 6 måneder	93 %	93 %	93 %
> 6 måneder	96 %	95 %	95 %
Samlet	94 %	94 %	94 %

Data fra et studie anvendt som historisk kontrol (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sandsynligheder for overlevelse.

Alder ved start af symptomer	1 år	2 år
< 2 måneder	38 %	29 %
> 2-6 måneder	74 %	74 %
> 6 måneder	96 %	96 %

Det sås også, at behandling med nitisinon resulterede i en nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom (HCC), sammenlignet med historiske data for behandling med kostmæssige restriktioner alene. Man fandt ud af, at tidlig indledning af behandling resulterede i en yderligere nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom.

2, 4 og 6 års sandsynligheden for, at HCC ikke udvikles under nitisinonbehandling for patienter på 24 måneder og derunder ved behandlingsstart, og for patienter over 24 måneder ved behandlingsstart vises i følgende tabel:

NTBC-studiet (N=250)							
	Antal patienter				Sandsynlighed for ingen HCC (95 % konfidensinterval)		
	ved start	efter 2 år	efter 4 år	efter 6 år	efter 2 år	efter 4 år	efter 6 år
Alle patienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Startalder ≤ 24 måneder	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startalder > 24 måneder	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I en international undersøgelse af patienter med HT-1, der kun blev behandlet med kostrestriktioner, blev det fundet, at HCC var blevet diagnosticeret hos 18 % af alle patienter i alderen 2 år og derover.

Der blev udført et studie med 19 patienter med HT-1 for at evaluere farmakokinetikken, virkningen og sikkerheden ved dosering én gang dagligt sammenlignet med dosering to gange dagligt. Der var ingen klinisk vigtige forskelle i bivirkninger eller andre sikkerhedsvurderinger mellem dosering én og to gange dagligt. Ingen patienter havde detekterbart niveau af succinylacetone (SA) ved slutningen af behandlingsperioden med dosering én gang dagligt. Studiet indikerer, at administration én gang dagligt er sikkert og effektivt hos patienter i alle aldre. Der foreligger imidlertid begrænsede data for patienter med legemsvægt < 20 kg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke udført formelle studier af absorption, fordeling, metabolisme og elimination med nitisinon. Hos 10 raske, mandlige frivillige var, efter administration af en enkelt dosis nitisinon kapsler (1 mg/kg legemsvægt), den terminale halveringstid (median) af nitisinon i plasma 54 timer (spændende fra 39 til 86 timer). En populationsfarmakokinetisk analyse af en population er blevet gennemført på en gruppe på 207 HT-1 patienter. Clearance og halveringstid blev bestemt til at være henholdsvis 0,0956 l/kg legemsvægt/dag og 52,1 timer.

*In vitro*-studier med brug af menneskelige levermikrosomer og cDNA-udtrykte P450 enzymer har vist begrænset CYP 3A4-medieret metabolisme.



Baseret på data fra et klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon ved *steady-state*, forårsagede nitisinon en 2,3 gange stigning i  $AUC_{\infty}$  for CYP 2C9-substratet tolbutamid, hvilket er indikativt for en moderat hæmning af CYP 2C9. Nitisinon forårsagede en ca. 30 % reduktion i chlorzoxazon  $AUC_{\infty}$ , hvilket er indikativt for en svag induktion af CYP 2E1. Nitisinon hæmmer ikke CYP 2D6, da metoprolol  $AUC_{\infty}$  ikke blev påvirket af administrationen af nitisinon. Furosemid  $AUC_{\infty}$  var forhøjet 1,7 gange, hvilket indikerer en svag hæmning af OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Baseret på *in vitro*-studier forventes nitisinon ikke at hæmme CYP 1A2-, 2C19- eller 3A4-medieret metabolisme eller at inducere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitisinon forventes ikke at hæmme P-gp-, BCRP- eller OCT2-medieret transport. Plasmakoncentrationen af nitisinon, der opnås i klinisk regi, forventes ikke at hæmme OATP1B1-, OATP1B3-medieret transport.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Nitisinon har vist embryo-føtal toksicitet hos mus og kanin ved klinisk relevante dosisniveauer. I kanin inducerede nitisinon en dosisrelateret øgning i misdannelser (umbilicalt hernie og gastroschise) fra et dosisniveau, der var 2,5 gange højere end den anbefalede humane dosis på 2 mg/kg/dag.

En præ- og postnatal udviklingsstudie i mus viste statistisk signifikant nedsat overlevelse hos ungerne og nedsat vækst hos ungerne under afvænningsperioden ved dosisniveauer, der var henholdsvis 125 og 25 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis for mennesker med en tendens i retning af en negativ virkning på overlevelsen hos ungerne startende fra doseringen på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterede eksponering via mælk i en nedsat middelvægt for ungerne og læsioner af cornea.

Der blev ikke observeret mutagen, men svag klastogen aktivitet i *in vitro* studier. Der fandtes intet bevis for *in vivo* genotoksicitet (mikronukleustest på mus og UDS-test (*unscheduled DNA-syntese*) med museleverceller). Nitisinon viste ikke karcinogenicitet i et 26-ugers karcinogenicitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Hydroxypropylmethylcellulose  
Glycerol  
Polysorbat 80  
Natriumbenzoat (E211)  
Citronsyremonohydrat  
Natriumcitrat  
Jordbærearoma (kunstig)  
Renset vand

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud er stabiliteten under anvendelsen en enkelt periode på 2 måneder ved en temperatur på ikke over 25 °C, hvorefter det skal kasseres.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Skal opbevares stående.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 ml brun glasflaske (type III) med et hvidt, børnesikret HDPE-skruelåg med en forsegling, der viser, om den er ubrudt. Hver flaske indeholder 90 ml suspension.

Hver pakning indeholder en flaske, en LDPE-flaskeadapter og 3 orale sprøjter i polypropylen (PP) (1 ml, 3 ml og 5 ml).

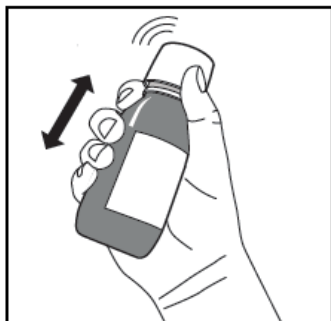
## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

**Redispergering er påkrævet før hver anvendelse ved kraftig omrystning. Før redispergering kan lægemidlet ligne en fast masse med en let opaliserende supernatant. Dosis skal trækkes op og administreres umiddelbart efter redispergering. Det er vigtigt, at nedenstående anvisninger vedrørende forberedelse og administration af dosis følges, så en nøjagtig dosering sikres.**

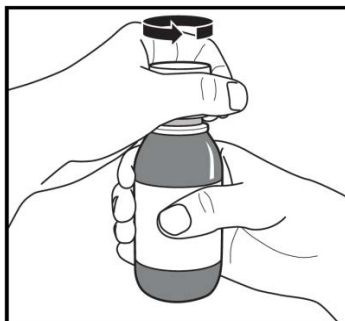
**Tre orale sprøjter (1 ml, 3 ml og 5 ml) medfølger med henblik på nøjagtig afmåling af den ordinerede dosis. Det anbefales, at sundhedspersonalet viser patienten eller den person, der står for patientens behandling, hvordan de orale sprøjter anvendes for at sikre, at den korrekte volumen administreres.**

Sådan klargøres en ny flaske med lægemidlet til første anvendelse:

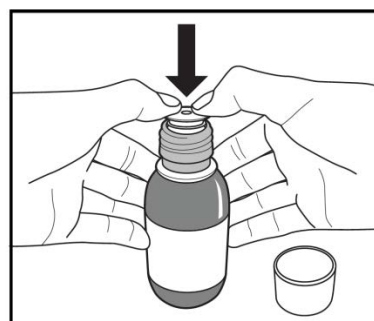
**Før udtagning af den første dosis skal flasken omrystes kraftigt, eftersom partiklerne efter længere tids opbevaring danner en fast masse i bunden af flasken.**



Figur A.



Figur B.

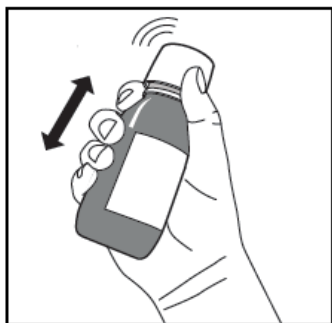


Figur C.

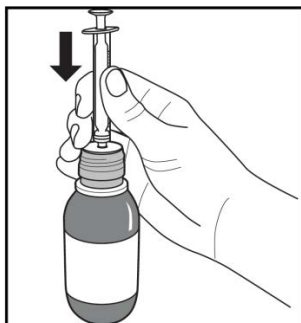
1. Flasken tages ud af køleskabet og datoen, hvor flasken blev taget ud af køleskabet, noteres på flaskens etiket.
2. Flasken skal omrystes kraftigt **i mindst 20 sekunder** indtil den faste kage på bunden af flasken er fuldstændigt dispergeret (figur A).
3. Det børnesikrede skruelåg tages af ved at trykke det hårdt ned og dreje det mod uret (figur B).
4. Den åbne flaske placeres opretstående på et bord, og plastadapteren skubbes fast på plads i flaskens hals så langt, som den kan komme (figur C). Flasken lukkes med det børnesikrede skruelåg.

Se nedenstående vejledning vedr. fremgangsmåden ved efterfølgende doseringer 'Sådan klargøres en dosis af lægemidlet'

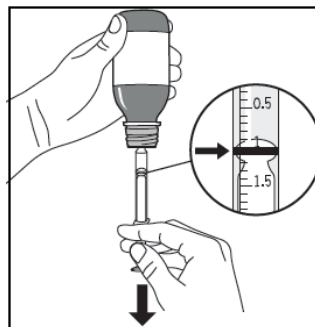
## Sådan klargøres en dosis af lægemidlet



Figur D.



Figur E.



Figur F.

1. Flasken omrystes kraftigt i **mindst 5 sekunder** (figur D).
2. Umiddelbart derefter åbnes flasken ved at fjerne det børnesikrede skruelåg.
3. Stemplet i den orale sprøjte skubbes helt i bund.
4. Flasken holdes i opret position, og den orale sprøjte indsættes fast i hullet i adapteren i toppen af flasken (figur E).
5. Flasken vendes forsigtigt på hovedet, mens den orale sprøjte holdes på plads (figur F).
6. Stemplet trækkes **langsomt** ned for at trække den ordinerede dosis (ml) ud, indtil den øverste kant på den sorte ring er præcist på linje med den linje, der markerer dosis (figur F). Hvis der observeres luftbobler i den fyldte orale sprøjte, skubbes stemplet op igen, indtil luftboblerne presses ud. Derefter trækkes stemplet ned igen, indtil den øverste kant på den sorte ring er præcist på linje med den linje, der markerer dosis.
7. Flasken vendes, så den igen står i opret position og den orale sprøjte frigøres ved forsigtigt at vride den ud af flasken.
8. Dosis skal administreres i munden øjeblikkeligt (uden fortynding) med henblik på at undgå sammenklumpning i den orale sprøjte. Den orale sprøjte skal tømmes **langsomt** for at gøre det lettere at sluge lægemidlet. Hurtig sprøjtning kan medføre, at patienten får væsken galt i halsen.
9. Det børnesikrede skruelåg sættes på igen umiddelbart efter brugen. Flaskeadapteren skal ikke fjernes.
10. Flasken kan opbevares ved en temperatur på ikke over 25 °C eller i køleskab.

### Rengøring

Den orale sprøjte rengøres **straks** med vand. Cylinderen og stemplet adskilles, og begge dele skylles med vand. Overskydende vand rystes af, og den usamlede orale sprøjte lades tørre, indtil den skal samles, næste gang den skal bruges til dosering.

### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sverige

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/303/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar 2005

Dato for sidste fornyelse: 19. januar 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

### **2 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg hårde kapsler:**

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

### **4 mg/ml oral suspension:**

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orfadin 2 mg hårde kapsler  
Orfadin 5 mg hårde kapsler  
Orfadin 10 mg hårde kapsler  
Orfadin 20 mg hårde kapsler  
Nitisinon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 2 mg nitisinon  
Hver kapsel indeholder 5 mg nitisinon.  
Hver kapsel indeholder 10 mg nitisinon.  
Hver kapsel indeholder 20 mg nitisinon.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

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

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ INDRE EMBALLAGER**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Orfadin 2 mg hårde kapsler  
Orfadin 5 mg hårde kapsler  
Orfadin 10 mg hårde kapsler  
Orfadin 20 mg hårde kapsler  
Nitisinon  
Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. UDLØBSDATO**

EXP

**5. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

2 mg: Opbevares i køleskab. Produktet kan opbevares i en enkelt periode på 2 måneder ved en temperatur på ikke over 25 °C, hvorefter det skal kasseres.

Dato for udtagning fra køleskab:

5, 10 og 20 mg: Opbevares i køleskab. Produktet kan opbevares i en enkelt periode på 3 måneder ved en temperatur på ikke over 25 °C, hvorefter det skal kasseres.

Dato for udtagning fra køleskab:

**6. BATCHNUMMER**

Lot

**7. INDHOLD ANGIVET SOM ANTAL DOSER**

60 kapsler

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orfadin 4 mg/ml oral suspension  
Nitisinon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 4 mg nitisinon.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral suspension  
1 flaske med 90 ml, 1 flaskeadapter, 3 orale sprøjter (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen grundigt inden brug.  
Kun til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares stående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/303/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Orfadin 4 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ INDRE EMBALLAGER**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orfadin 4 mg/ml oral suspension  
Nitisinon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 4 mg nitisinon.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral suspension  
90 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen grundigt inden brug.  
Kun til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares stående.  
Produktet kan opbevares i en enkelt periode på 2 måneder ved en temperatur på ikke over 25 °C,  
hvorefter det skal kasseres.

Dato for udtagning fra køleskab:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/303/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESRIFT**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Orfadin 2 mg hårde kapsler**  
**Orfadin 5 mg hårde kapsler**  
**Orfadin 10 mg hårde kapsler**  
**Orfadin 20 mg hårde kapsler**  
nitisinon

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Orfadin til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Orfadin
3. Sådan skal De tage Orfadin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Orfadin er nitisinon. Lægemidlet anvendes til behandling af en sjælden sygdom, der kaldes arvelig tyrosinæmi type 1 hos voksne, unge og børn (i alle aldersgrupper).

Denne sygdom er kendetegnet ved, at kroppen ikke er i stand til fuldstændig at nedbryde aminosyren tyrosin (aminosyrer er de byggesten, som proteiner består af) hvilket medfører, at der dannes en række skadelige stoffer. Disse stoffer ophobes i kroppen. Orfadin blokerer nedbrydningen af tyrosin og de skadelige stoffer dannes derfor ikke.

De skal følge en speciel diæt, når De tager lægemidlet, fordi tyrosin forbliver i kroppen. Denne særlige diæt er baseret på et lavt indhold af tyrosin og fenylalanin (en anden aminosyre).

### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Orfadin

#### Tag ikke Orfadin

- hvis De er allergisk over for nitisinon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orfadin (angivet i punkt 6).

De må ikke amme, mens De tager dette lægemiddel, se punktet ”Graviditet og amning”.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De tager Orfadin.

- Deres øjne vil blive kontrolleret af en oftalmolog inden og med regelmæssige mellemrum under behandlingen med nitisinon. Hvis De får røde øjne eller andre tegn på påvirkninger på øjnene,

skal De straks kontakte Deres læge for en øjenundersøgelse. Problemer med øjnene, se punkt 4, kan være et tegn på utilstrækkelig kontrol med kosten.

Under behandlingen vil der blive taget blodprøver, for at Deres læge kan kontrollere, om behandlingen er tilstrækkelig, og for at sikre, at der ikke er nogen mulige bivirkninger, der medfører sygdomme i blodet.

Deres lever vil blive kontrolleret med regelmæssige mellemrum, fordi sygdommen påvirker leveren.

Opfølgning skal foretages af Deres læge hver 6. måned. Hvis De oplever bivirkninger, anbefales kortere intervaller.

### **Brug af anden medicin sammen med Orfadin**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Orfadin kan påvirke virkningen af andre lægemidler såsom:

- Lægemidler mod epilepsi (såsom phenytoin)
- Lægemidler mod blodpropper (såsom warfarin)

### **Brug af Orfadin sammen med mad**

Hvis De begynder med at tage behandlingen sammen med mad, anbefales det at fortsætte med at tage det sammen med mad igennem hele behandlingsforløbet.

### **Graviditet og amning**

Sikkerheden ved lægemidlet er ikke blevet undersøgt hos gravide og ammende kvinder.

Kontakt Deres læge, hvis De planlægger at blive gravid. Hvis De bliver gravid, bør De straks kontakte Deres læge.

Lad være med at amme, når De tager dette lægemiddel, se punktet "Tag ikke Orfadin".

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Lægemidlet påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis De imidlertid oplever bivirkninger, der påvirker synet, bør De ikke køre bil eller betjene maskiner, før synet igen er normalt (se punkt 4 "Bivirkninger").

## **3. Sådan skal De tage Orfadin**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandling med lægemidlet skal startes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandling af sygdommen (arvelig tyrosinæmi type 1).

Den anbefalede totale daglige dosis er 1 mg/kg legemsvægt taget oralt (gennem munden). Lægen vil justere dosis individuelt.

Det anbefales at tage dosis én gang dagligt. Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter, der vejer under 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

Hvis De har problemer med at synke kapslerne, kan De åbne kapslen og blande pulveret med en lille smule vand eller diætpulver lige inden indtagelse.

### **Hvis De har taget for meget Orfadin**

Hvis De har taget mere af dette lægemiddel, end De bør, skal De kontakte Deres læge eller apotek så hurtigt som muligt.

### **Hvis De har glemt at tage Orfadin**

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt Deres læge eller apoteket, hvis De har glemt at tage en dosis.

### **Hvis De holder op med at tage Orfadin**

Hvis De har indtryk af, at lægemidlet ikke virker korrekt, så tal med Deres læge. De må ikke ændre dosis eller stoppe behandlingen uden at have talt med Deres læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De bemærker nogen form for bivirkninger med forbindelse til øjnene, skal De straks kontakte Deres læge med henblik på en øjenundersøgelse. Behandling med nitisinon fører til forhøjede tyrosinniveauer i blodet, hvilket kan give anledning til symptomer i forbindelse med øjnene. Almindelige bivirkninger med forbindelse til øjnene (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer), og som skyldes forhøjede tyrosinniveauer, omfatter øjenbetændelse (bindehindebetændelse - konjunktivitis), uklarhed og betændelse i hornhinden (keratitis), lysfølsomhed (fotofobi) og øjensmerter. Øjenlågsbetændelse (blepharitis) er en ikke almindelig bivirkning (kan ramme op til 1 ud af 100 personer).

### Andre almindelige bivirkninger

- Nedsat antal blodplader (trombocytopeni) og hvide blodlegemer (leukopeni), mangel på visse hvide blodlegemer (granulocytopeni).

### Andre ikke almindelige bivirkninger

- øget antal hvide blodlegemer (leukocytose)
- kløen (pruritus), betændelse i huden (eksfoliativ dermatitis), udslæt.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Dette lægemiddel kan opbevares i en enkelt periode på 2 måneder (for kapsler på 2 mg) og 3 måneder (for kapsler på 5 mg, 10 mg og 20 mg) ved en temperatur ikke over 25 °C. Herefter skal det kasseres.

Glem ikke at mærke flasken med datoen for, hvornår den fjernes fra køleskabet.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Orfadin indeholder:

Aktivt stof: nitisinon.

*Orfadin 2 mg*: Hver kapsel indeholder 2 mg nitisinon.

*Orfadin 5 mg*: Hver kapsel indeholder 5 mg nitisinon.

*Orfadin 10 mg*: Hver kapsel indeholder 10 mg nitisinon.

*Orfadin 20 mg*: Hver kapsel indeholder 20 mg nitisinon.

Øvrige indholdsstoffer:

#### Kapslens indhold:

Stivelse præglatiniseret (fra majs)

#### Kapselskallen:

gelatine

titandioxid (E 171)

#### Trykfarve:

jernoxid (E 172)

shellac

propylenglycol

ammoniumhydroxid

### Udseende og pakningsstørrelser

Kapslerne er hvide, ugenomsigtige, hårde og lavet af gelatine, påtrykt ”NTBC” og styrken ”2 mg”, ”5 mg”, ”10 mg” eller ”20 mg” i sort. Kapslen indeholder et hvidt til hvidligt pulver.

Kapslerne er pakket i plasticflasker med anbrudssikrede lukninger. Hver flaske indeholder 60 kapsler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Sverige

### Fremstiller

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

Sverige

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Orfadin på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Orfadin 4 mg/ml oral suspension nitisinon

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Orfadin til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Orfadin
3. Sådan skal De tage Orfadin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Orfadin er nitisinon. Lægemidlet anvendes til behandling af en sjælden sygdom, der kaldes arvelig tyrosinæmi type 1 hos voksne, unge og børn (i alle aldersgrupper).

Denne sygdom er kendetegnet ved, at kroppen ikke er i stand til fuldstændig at nedbryde aminosyren tyrosin (aminosyrer er de byggesten, som proteiner består af) hvilket medfører, at der dannes en række skadelige stoffer. Disse stoffer ophobes i kroppen. Orfadin blokerer nedbrydningen af tyrosin og de skadelige stoffer dannes derfor ikke.

De skal følge en speciel diæt, når De tager lægemidlet, fordi tyrosin forbliver i kroppen. Denne særlige diæt er baseret på et lavt indhold af tyrosin og fenylalanin (en anden aminosyre).

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Orfadin

##### Tag ikke Orfadin

- hvis De er allergisk over for nitisinon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orfadin (angivet i punkt 6).

De må ikke amme, mens De tager dette lægemiddel, se punktet ”Graviditet og amning”.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De tager Orfadin.

- Deres øjne vil blive kontrolleret af en oftalmolog inden og med regelmæssige mellemrum under behandlingen med nitisinon. Hvis De får røde øjne eller andre tegn på påvirkninger på øjnene, skal De straks kontakte Deres læge for en øjenundersøgelse. Problemer med øjnene, se punkt 4, kan være et tegn på utilstrækkelig kontrol med kosten.

Under behandlingen vil der blive taget blodprøver, for at Deres læge kan kontrollere, om behandlingen er tilstrækkelig, og for at sikre, at der ikke er nogen mulige bivirkninger, der medfører sygdomme i blodet.

Deres lever vil blive kontrolleret med regelmæssige mellemrum, fordi sygdommen påvirker leveren.

Opfølgning skal foretages af Deres læge hver 6. måned. Hvis De oplever bivirkninger, anbefales kortere intervaller.

### **Brug af anden medicin sammen med Orfadin**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Orfadin kan påvirke virkningen af andre lægemidler såsom:

- Lægemidler mod epilepsi (såsom phenytoin)
- Lægemidler mod blodpropper (såsom warfarin)

### **Brug af Orfadin sammen med mad**

Det anbefales at tage den orale suspension sammen med mad.

### **Graviditet og amning**

Sikkerheden ved lægemidlet er ikke blevet undersøgt hos gravide og ammende kvinder.

Kontakt Deres læge, hvis De planlægger at blive gravid. Hvis De bliver gravid, bør De straks kontakte Deres læge.

Lad være med at amme, når De tager dette lægemiddel, se punktet ”Tag ikke Orfadin”.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Lægemidlet påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis De imidlertid oplever bivirkninger, der påvirker synet, bør De ikke køre bil eller betjene maskiner, før synet igen er normalt (se punkt 4 ”Bivirkninger”).

### **Orfadin indeholder natrium, glycerol og natriumbenzoat**

Dette lægemiddel indeholder 0,7 mg (0,03 mmol) natrium pr. ml.

En dosis på 20 ml oral suspension (10 g glycerol) eller mere kan forårsage hovedpine, mavebesvær og diarré.

Natriumbenzoat kan forværre gulsot (gulfarvning af hud og øjne) hos neonater med gulsot, som enten er født for tidligt eller til tiden og udvikle sig til kernicterus (hjerneskade, der skyldes aflejring af bilirubin i hjernen). Niveaue af bilirubin i blodet hos det nyfødte barn (et stof, der i store mængder fører til gulfarvning af huden) vil blive nøje overvåget. Hvis niveauet er markant højere end det burde være, især hos for tidligt fødte patienter med risikofaktorer som acidose (for lavt pH i blodet) og lave albuminniveauer (et protein i blodet), vil en behandling med Orfadin-kapsler blive overvejet, i stedet for den orale suspension, indtil plasmaniveaue af bilirubin er normaliseret.

## **3. Sådan skal De tage Orfadin**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

**Følg de nedenstående anvisninger vedrørende forberedelse og administration af dosis nøje, så det sikres, at den korrekte dosis administreres.**

Behandling med lægemidlet skal startes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandling af sygdommen (arvelig tyrosinæmi type 1).

Den anbefalede totale daglige dosis er 1 mg/kg legemsvægt taget oralt (gennem munden). Lægen vil justere dosis individuelt.

Det anbefales at tage dosis én gang dagligt. Da der imidlertid kun foreligger begrænsede data for patienter, der vejer under 20 kg, anbefales det at dele den totale daglige dosis på to daglige doser hos denne patientpopulation.

Den orale suspension tages med en oral sprøjte direkte i munden uden fortynding.

**Orfadin må ikke injiceres. Sæt ikke en kanyle på sprøjten.**

### Sådan klargøres den dosis, der skal gives

Den dosis, som lægen har ordineret til Dem, skal gives som **ml suspension** og ikke i mg. Dette skyldes, at den orale sprøjte, der benyttes til at trække den korrekte dosis fra flasken, er forsynet med markeringer i ml. **Hvis recepten angiver mg, skal De rådføre Dem med apoteket eller lægen.**

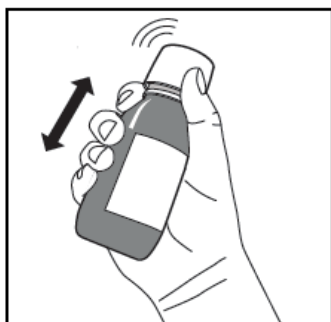
Pakningen indeholder en flaske med medicin, som er forsynet med et låg, en flaskeadapter og tre orale sprøjter (1 ml, 3 ml og 5 ml). De skal altid anvende én af de medfølgende orale sprøjter til at tage medicinen.

- Den orale sprøjte, der rummer 1 ml (den mindste orale sprøjte), har mærker fra 0,1 ml til 1 ml med gradueringer på 0,01 ml. Den benyttes til afmåling af doser på under eller op til 1 ml.
- Den orale sprøjte, der rummer 3 ml (den mellemstore orale sprøjte), har mærker fra 1 ml til 3 ml med gradueringer på 0,1 ml. Den benyttes til afmåling af doser på over 1 ml og op til 3 ml.
- Den orale sprøjte, der rummer 5 ml (den største orale sprøjte), har mærker fra 1 ml til 5 ml med gradueringer på 0,2 ml. Den benyttes til afmåling af doser på over 3 ml.

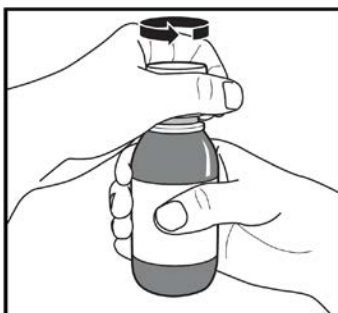
Det er vigtigt at benytte den korrekte orale sprøjte, når De tager medicinen. Lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet vil fortælle Dem, hvilken orale sprøjte De skal bruge afhængig af den ordinerede dosis.

### Sådan klargøres en ny flaske med lægemidlet til første anvendelse:

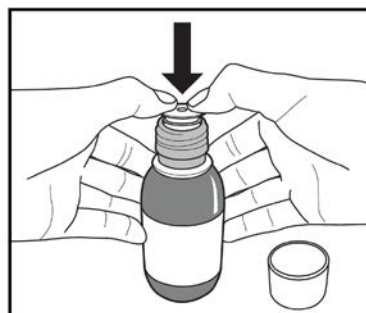
Før De udtager den første dosis skal flasken omrystes kraftigt, eftersom partiklerne efter længere tids opbevaring danner en fast kage i bunden af flasken. Følg de nedenstående anvisninger:



Figur A.



Figur B.



Figur C.

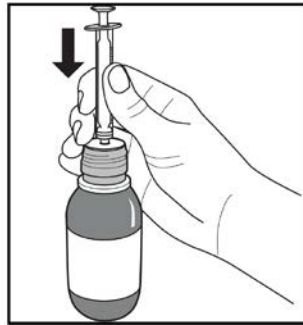
1. Tag flasken ud af køleskabet. Notér datoen, hvor flasken blev taget ud af køleskabet, på flaskens etiket.
2. Flasken omrystes kraftigt i **mindst 20 sekunder** indtil den faste kage på bunden af flasken er fuldstændigt dispergeret (figur A).
3. Tag det børnesikrede skrue-låg af ved at trykke det hårdt ned og dreje det mod uret (figur B).
4. Placer den åbne flaske opretstående på et bord. Skub plastadapteren fast på plads i flaskens hals så langt, som den kan komme (figur C), og luk flasken med det børnesikrede skrue-låg.

Se nedenstående vejledning vedr. fremgangsmåden ved efterfølgende doseringer 'Sådan klargøres en dosis af lægemidlet'.

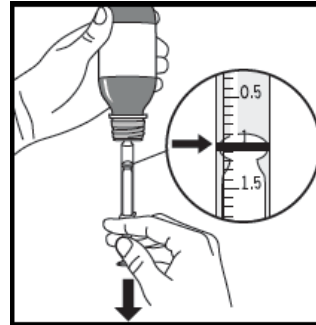
## Sådan klargøres en dosis af lægemidlet



Figur D.



Figur E.



Figur F.

1. Flasken omrystes kraftigt i **mindst 5 sekunder** (figur D).
2. Umiddelbart derefter åbnes flasken ved at fjerne det børnesikrede skruelåg.
3. Skub stemplet i den orale sprøjte helt i bund.
4. Hold flasken i opret position, og tryk den orale sprøjte fast i hullet i adapteren i toppen af flasken (figur E).
5. Vend forsigtigt flasken på hovedet, mens den orale sprøjte holdes på plads (figur F).
6. Træk **langsomt** stemplet ned for at trække den ordinerede dosis (ml) ud, indtil den øverste kant på den sorte ring er præcist på linje med den linje, der markerer dosis (figur F). Hvis der observeres luftbobler i den fyldte orale sprøjte, skubbes stemplet op igen, indtil luftboblerne presses ud. Derefter trækkes stemplet ned igen, indtil den øverste kant på den sorte ring er præcist på linje med den linje, der markerer dosis.
7. Vend flasken, så den igen står i opret position. Frigør den orale sprøjte ved forsigtigt at vride den ud af flasken.
8. Dosis skal administreres i munden øjeblikkeligt (uden fortynding) med henblik på at undgå sammenklumpning i den orale sprøjte. Den orale sprøjte skal tømmes **langsomt** for at gøre det lettere at sluge lægemidlet. Hurtig sprøjtning kan medføre, at patienten får væsken galt i halsen.
9. Sæt det børnesikrede skruelåg på igen umiddelbart efter brugen. Flaskeadapteren skal ikke fjernes.
10. Flasken kan opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C).

### Rengøring:

Rengør **straks** den orale sprøjte med vand. Adskil cylinderen og stemplet, og skyl begge dele med vand. Ryst overskydende vand af, og lad den usamlede orale sprøjte tørre, indtil den skal samles, næste gang den skal bruges til dosering.

### Hvis De har taget for meget Orfadin

Hvis De har taget mere af dette lægemiddel, end De bør, skal De kontakte Deres læge eller apotek så hurtigt som muligt.

### Hvis De har glemt at tage Orfadin

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt Deres læge eller apoteket, hvis De har glemt at tage en dosis.

### Hvis De holder op med at tage Orfadin

Hvis De har indtryk af, at lægemidlet ikke virker korrekt, så tal med Deres læge. De må ikke ændre dosis eller stoppe behandlingen uden at have talt med Deres læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.



## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De bemærker nogen form for bivirkninger med forbindelse til øjnene, skal De straks kontakte Deres læge med henblik på en øjenundersøgelse. Behandling med nitisinon fører til forhøjede tyrosinniveauer i blodet, hvilket kan give anledning til symptomer i forbindelse med øjnene. Almindelige bivirkninger med forbindelse til øjnene (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer), og som skyldes forhøjede tyrosinniveauer, omfatter øjenbetændelse (bindehindebetændelse - konjunktivitis), uklarhed og betændelse i hornhinden (keratitis), lysfølsomhed (fotofobi) og øjensmerter. Øjenlågsbetændelse (blepharitis) er en ikke almindelig bivirkning (kan ramme op til 1 ud af 100 personer).

### Andre almindelige bivirkninger

- Nedsat antal blodplader (trombocytopeni) og hvide blodlegemer (leukopeni), mangel på visse hvide blodlegemer (granulocytopeni).

### Andre ikke almindelige bivirkninger

- øget antal hvide blodlegemer (leukocytose)
- kløen (pruritus), betændelse i huden (eksfoliativ dermatitis), udslæt.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Flasken skal opbevares stående.

Efter anbrud kan dette lægemiddel opbevares i en enkelt periode på 2 måneder ved en temperatur ikke over 25 °C, hvorefter det skal kasseres.

Glem ikke at mærke flasken med datoen for, hvornår den fjernes fra køleskabet.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Orfadin indeholder:**

- Aktivt stof: nitisinon. Hver ml indeholder 4 mg nitisinon.
- Øvrige indholdsstoffer: Hydroxypropylmethylcellulose, glycerol (se punkt 2), polysorbat 80, natriumbenzoat (E211) (se punkt 2), citronsyremonohydrat, natriumcitrat (se punkt 2), jordbæroroma (kunstig) og rensset vand

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Den orale suspension er en hvid, noget mere tyktflydende uigennemsigtig suspension. Før flasken omrystes fremstår den som en fast kage i bunden og en let opaliserende væske.

Produktet leveres i en 100 ml brun glasflaske med et hvidt børnesikret skruelåg. Hver flaske rummer 90 ml suspension.

Hver pakning indeholder én flaske, én flaskeadapter og tre orale sprøjter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sverige

### **Fremstiller**

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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

De kan finde yderligere oplysninger om Orfadin på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.