

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Orfadin 2 mg tvrde kapsule  
Orfadin 5 mg tvrde kapsule  
Orfadin 10 mg tvrde kapsule  
Orfadin 20 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 2 mg nitizinona.  
Svaka kapsula sadrži 5 mg nitizinona.  
Svaka kapsula sadrži 10 mg nitizinona.  
Svaka kapsula sadrži 20 mg nitizinona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijele, neprozirne kapsule (6x16 mm) s utisnutom crnom oznakom "NTBC 2mg" na tijelu kapsule.  
Bijele, neprozirne kapsule (6x16 mm) s utisnutom crnom oznakom "NTBC 5mg" na tijelu kapsule.  
Bijele, neprozirne kapsule (6x16 mm) s utisnutom crnom oznakom "NTBC 10mg" na tijelu kapsule.  
Bijele, neprozirne kapsule (6x16 mm) s utisnutom crnom oznakom "NTBC 20mg" na tijelu kapsule.  
Kapsule sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika (bilo koje dobi) s potvrđenom dijagnozom nasljedne tirozinemije tipa 1 (HT-1) u kombinaciji s ograničenjem unosa tirozina i fenilalanina hranom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje nitizinonom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s HT-1.

#### Doziranje

Liječenje svih genotipova bolesti mora se započeti čim je prije moguće, kako bi se povećalo ukupno preživljenje i izbjegle komplikacije poput zatajenja jetre, raka jetre i bolesti bubrega. Pored liječenja nitizinonom potrebna je dijeta siromašna fenilalaninom i tirozinom, uz praćenje aminokiselina u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Preporučena početna dnevna doza u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji iznosi 1 mg/kg tjelesne težine koja se primjenjuje peroralno. Doza nitizinona mora se prilagoditi pojedinom bolesniku. Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

#### *Prilagodba doze*

Tijekom redovitog nadzora dobro je pratiti sukcinilaceton u mokraći, vrijednosti pretraga jetrene funkcije i razine alfa-fetoproteina (vidjeti dio 4.4). Ako je sukcinilaceton u mokraći još uvijek mjerljiv mjesec dana nakon početka liječenja nitizinonom, doza nitizinona mora se povisiti na 1,5 mg/kg tjelesne težine/dan. Možda će biti potrebna doza od 2 mg/kg tjelesne težine/dan na temelju procjene svih biokemijskih parametara. Ta se doza mora smatrati maksimalnom dozom za sve bolesnike.

Ako je biokemijski odgovor zadovoljavajući, doza se mora prilagođavati samo sukladno povećanju tjelesne težine.

Međutim, pored gore navedenih pretraga, tijekom započinjanja terapije, prelaska s doziranja dvaput dnevno na doziranje jednom dnevno ili u slučaju pogoršanja, može biti potrebno pomnije pratiti sve dostupne biokemijske parametre (tj. sukcinilaceton u plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) u mokraći i aktivnost sintaze porfobilinogena (PBG) u eritrocitima).

#### *Posebne populacije*

Nema specifičnih preporuka za dozu u starijih ili bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza u mg/kg tjelesne težine jednaka je u djece i odraslih.

Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

#### Način primjene

Kapsula se može otvoriti, a sadržaj raspršiti u maloj količini vode ili dijetalnog pripravka neposredno prije uzimanja.

Orfadin je također dostupan u obliku oralne suspenzije od 4 mg/ml za pedijatrijske bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula.

Ako se liječenje nitizinom započne s hranom, preporučuje se da se takav režim liječenja održava rutinski, vidjeti dio 4.5.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Majke koje uzimaju nitizinon ne smiju dojiti (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Praćenje razina tirozina u plazmi

Preporučuje se pregled očiju procjepnom svjetiljkom prije početka liječenja nitizinom, a zatim redovito, najmanje jednom godišnje. Oftalmolog mora bez odlaganja pregledati bolesnika koji pokazuje poremećaje vida tijekom liječenja nitizinom. Potrebno je utvrditi pridržava li se bolesnik dijetetskog režima i mjeriti koncentracije tirozina u plazmi. U slučaju razina tirozina u plazmi iznad 500 mikromola/l mora se uvesti restriktivna dijeta bez tirozina i fenilalanina. Ne preporučuje se snižavanje koncentracije tirozina u plazmi smanjivanjem ili prekidom liječenja nitizinom, jer metabolički defekti mogu uzrokovati pogoršanje kliničkog stanja bolesnika.

#### Praćenje jetre

Jetrena funkcija mora se redovito pratiti pretragama jetrene funkcije i snimanjem jetre. Također se preporučuje praćenje koncentracija alfa-fetoproteina u serumu. Porast koncentracije alfa-fetoproteina u serumu može biti znak neodgovarajućeg liječenja. Bolesnike s porastom alfa-fetoproteina ili znakovima čvorova u jetri mora se uvijek procijeniti na zloćudne bolesti jetre.

#### Praćenje trombocita i leukocita

Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i leukocita, jer je tijekom kliničkih procjena zabilježeno nekoliko slučajeva reverzibilne trombocitopenije i leukopenije.

Posjete radi praćenja potrebno je provoditi svakih 6 mjeseci; u slučaju štetnih događaja preporučuju se kraći razmaci između posjeta.

#### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Nitizinin je umjereno jak inhibitor CYP 2C9. Stoga liječenje nitizininom može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C9. Bolesnike liječene nitizininom koji se istodobno liječe lijekovima uskog terapijskog indeksa, a koji se metaboliziraju putem CYP 2C9, kao što su varfarin i fenitoin, potrebno je pažljivo pratiti. Može biti potrebna prilagodba doze tih istodobno primjenjivanih lijekova (vidjeti dio 4.5).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nitizinin se *in vitro* metabolizira pomoću CYP 3A4 te stoga može biti potrebna prilagodba doze kad se nitizinin primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima ovog enzima.

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja interakcija 80 mg nitizinona u stanju dinamičke ravnoteže, nitizinin je umjereno jak inhibitor CYP 2C9 (povećanje AUC-a tolbutamida 2,3 puta) pa stoga liječenje nitizininom može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C9 (vidjeti dio 4.4). Nitizinin je slab induktor CYP 2E1 (smanjenje AUC-a klorzoksazona za 30%) i slab inhibitor OAT1 i OAT3 (povećanje AUC-a furosemda 1,7 puta), ali nitizinin nije inhibirao CYP 2D6 (vidjeti dio 5.2).

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija Orfadin tvrdih kapsula s hranom. Međutim, nitizinin se primjenjivao istodobno s hranom tijekom prikupljanja podataka o djelotvornosti i sigurnosti. Stoga se preporučuje da se, ako se liječenje nitizininom (Orfadin tvrdim kapsulama) započne s hranom, takav režim liječenja održava rutinski, vidjeti dio 4.2.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi nitizinona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Orfadin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nitizininom.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nitizinin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su štetne postnatalne učinke izlaganjem nitizininu iz mlijeka. Stoga majke koje uzimaju nitizinin ne smiju dojit, jer se rizik za dojenče ne može isključiti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

##### Plodnost

Nema podataka o utjecaju nitizinona na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Orfadin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave koje zahvaćaju oči (vidjeti dio 4.8) mogu utjecati na vid. Ako je vid narušen, bolesnik ne smije upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ta nuspojava ne povuče.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Zbog načina djelovanja nitizinin povećava razine tirozina u svih bolesnika liječenih nitizininom. Stoga su nuspojave na očima poput konjunktivitisa, zamućenja rožnice, keratitisa, fotofobije i boli u očima povezane s povišenim razinama tirozina česte. Druge česte nuspojave uključuju trombocitopeniju, leukopeniju i granulocitopeniju. Eksfolijativni dermatitis može se pojaviti manje često.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti temelje se na podacima iz kliničkog ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija
	Manje često	Leukocitoza
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, zamućenje rožnice, keratitis, fotofobija, bol u oku
	Manje često	Blefaritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Eksfolijativni dermatitis, eritematozni osip, pruritus
Pretrage	Vrlo često	Povišene razine tirozina

#### Opis pojedinih nuspojava

Liječenje nitizinsonom uzrokuje povišene razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s nuspojavama na očima kao npr. zamućenje rožnice i hiperkeratotičke lezije. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije snižavanjem razine tirozina (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima granulocitopenija je bila manje često teška ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i nije bila povezana s infekcijama. Nuspojave koje zahvaćaju organski sustav "Poremećaji krvi i limfnog sustava" prema MedDRA-klasifikaciji organskih sustava povukle su se tijekom kontinuiranog liječenja nitizinsonom.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil uglavnom se temelji na pedijatrijskog populaciji budući da je liječenje nitizinsonom potrebno započeti čim se ustanovi nasljedna tirozinemija tipa 1 (HT-1). Podaci iz kliničkih ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na to da se sigurnosni profil razlikuje u različitim podskupina pedijatrijske populacije ili da se razlikuje od sigurnosnog profila u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Ako pojedinci čija prehrana ne uključuje ograničenje tirozina i fenilalanina slučajno progutaju nitizinson, dolazi do porasta razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s toksičnim učincima na očima, koži i živčanom sustavu. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije. Nisu dostupne informacije o specifičnom liječenju predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16A X04.

### Mehanizam djelovanja

Biokemijski defekt u nasljednoj tirozinemiji tipa 1 (HT-1) je nedostatak fumarilacetoacetat hidrolaze, koja je krajnji enzim kataboličkog puta tirozina. Nitizininon je kompetitivni inhibitor 4-hidroksifenilpiruvat dioksidaze, enzima koji prethodi fumarilacetoacetat hidrolazi u kataboličkom putu tirozina. Inhibicijom normalnog katabolizma tirozina u bolesnika s HT-1, nitizininon sprječava nakupljanje toksičnih međuprodukata maleilacetoacetata i fumarilacetoacetata. U bolesnika s HT-1, ti se međuprodukti pretvaraju u toksične metabolite sukcinilaceton i sukcinilacetoacetat. Sukcinilaceton inhibira put sinteze porfirina što dovodi do nakupljanja 5-aminolevulinata.

### Farmakodinamički učinci

Liječenje nitizininom dovodi do normaliziranja metabolizma porfirina, uz normalnu aktivnost porfobilinogen sintaze u eritrocitima i 5-aminolevulinata u mokraći, smanjenja izlučivanja sukcinilacetona mokraćom, porasta koncentracije tirozina u plazmi i povećanog izlučivanja fenolnih kiselina mokraćom. Dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se sukcinilaceton u mokraći normalizirao u više od 90% bolesnika tijekom prvog tjedna liječenja. Sukcinilacetat ne bi smio biti mjerljiv u mokraći ili plazmi kad se doza nitizininona ispravno prilagodi.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko je ispitivanje bilo otvorenog tipa i bez kontrolne skupine. Učestalost doziranja u ispitivanju bila je dvaput dnevno. Vjerojatnosti preživljenja nakon 2, 4 i 6 godina liječenja nitizininom prikazane su u sljedećoj tablici.

Ispitivanje NTBC (N=250)			
Dob na početku liječenja	2 godine	4 godine	6 godina
≤ 2 mjeseca	93%	93%	93%
≤ 6 mjeseci	93%	93%	93%
> 6 mjeseci	96%	95%	95%
Ukupno	94%	94%	94%

Podaci iz ispitivanja koji su se koristili kao povijesna kontrola (van Spronsen i sur., 1994) pokazali su sljedeće vjerojatnosti preživljenja.

Dob pri nastupu simptoma	1 godina	2 godine
< 2 mjeseca	38%	29%
> 2-6 mjeseci	74%	74%
> 6 mjeseci	96%	96%

Otkriveno je da liječenje nitizininom rezultira smanjenjem rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC) u usporedbi s povijesnim podacima o liječenju samo uz ograničenja u prehrani. Otkriveno je da je rani početak liječenja rezultirao u daljnjem smanjenju rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma.

Dvogodišnja, četverogodišnja i šestogodišnja vjerojatnost da se HCC neće pojaviti tijekom liječenja nitizinom u bolesnika u dobi od 24 mjeseca ili mlađih na početku liječenja te u bolesnika starijih od 24 mjeseca na početku liječenja prikazana je u sljedećoj tablici:

Ispitivanje NTBC (N=250)							
	Broj bolesnika				Vjerojatnost da se HCC neće pojaviti (interval pouzdanosti 95%) nakon		
	na početku	nakon 2 godine	nakon 4 godine	nakon 6 godina	2 godine	4 godine	6 godina
Svi bolesnici	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Dob na početku ≤ 24 mjeseca	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Dob na početku > 24 mjeseca	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

U međunarodnom ispitivanju bolesnika s HT-1 koji se liječe samo uz ograničenja u prehrani, pronašlo se da je HCC bio dijagnosticiran u 18% svih bolesnika u dobi od 2 godine i više.

Provedeno je ispitivanje u 19 bolesnika s HT-1 da bi se procijenila farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost doziranja jednom dnevno u usporedbi s doziranjem dvaput dnevno. Nije bilo klinički značajnih razlika u štetnim događajima i drugim procjenama sigurnosti između doziranja jednom dnevno i doziranja dvaput dnevno. Nijedan bolesnik nije imao mjerljive razine sukcinilacetona (SA) na kraju razdoblja liječenja uz doziranje jednom dnevno. Ispitivanje pokazuje da je primjena jednom dnevno sigurna i djelotvorna u svim dobnim skupinama bolesnika. Međutim, za bolesnike tjelesne težine <20 kg podaci su ograničeni.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena službena ispitivanja apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije s nitizinom. U 10 zdravih muških dobrovoljaca nakon primjene pojedinačne doze kapsula nitizinona (1 mg/kg tjelesne težine) terminalni poluvijek (medijan) nitizinona u plazmi bio je 54 sata (u rasponu od 39 do 86 sati). Analiza populacijske farmakokinetike provedena je na skupini od 207 HT-1 bolesnika. Nađeni su klirens od 0,0956 l/kg/tjelesne težine/dan i poluvijek od 52,1 sata.

*In vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima i c-DNK eksprimirajućim P450 enzimima pokazala su ograničeni metabolizam posredovan CYP 3A4.

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja interakcija 80 mg nitizinona u stanju dinamičke ravnoteže, nitizinon je uzrokovao povećanje  $AUC_{\infty}$  supstrata CYP 2C9 tolbutamida 2,3 puta, što ukazuje na umjerenu inhibiciju CYP 2C9. Nitizinon je uzrokovao približno 30%-tno smanjenje  $AUC_{\infty}$  klorzoksazona, što ukazuje na slabu indukciju CYP 2E1. Budući da primjena nitizinona nije utjecala na  $AUC_{\infty}$  metoprolola, nitizinon ne inhibira CYP 2D6.  $AUC_{\infty}$  furosemida povećao se 1,7 puta, što ukazuje na slabu inhibiciju OAT1/OAT3 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Na temelju ispitivanja *in vitro* ne očekuje se da će nitizinon inhibirati metabolizam posredovan CYP 1A2, 2C19 ili 3A4 ili inducirati CYP 1A2, 2B6 ili 3A4/5. Ne očekuje se da će nitizinon inhibirati prijenos posredovan P-gp-om, BCRP-om ili prijenosnikom OCT2. Ne očekuje se da će koncentracije nitizinona u plazmi koje se postižu u kliničkoj primjeni inhibirati prijenos posredovan OATP1B1 ili OATP1B3.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nitizinin je pokazao embrio-fetalnu toksičnost u miševa i kunića pri klinički značajnim razinama doza. U kunića je nitizinin inducirao porast malformacija ovisan o dozi (umbilikalna hernija i gastrohiza) uz razinu doze 2,5 puta veću od maksimalne preporučene doze u ljudi (2 mg/kg/dan). Ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u miševa pokazala su statistički značajna smanjenja preživljenja mladunčadi te njihovog rasta tijekom razdoblja odbijanja od sise pri razinama doza 125, odnosno 25 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi, s trendom negativnog učinka na preživljenje mladunčeta počevši od doze 5 mg/kg/dan. U štakora, izloženost putem mlijeka rezultirala je smanjenjem prosječne težine mladunčadi i lezijama rožnice.

Nije primijećena mutagena, već samo slaba klastogena aktivnost u *in vitro* ispitivanjima. Nije bilo dokaza za *in vivo* genotoksičnost (test u mišjih mikronukleusa i test neplanirane sinteze DNK na jetri miša). Nitizinin nije pokazao kancerogeni potencijal u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima (TgrasH2).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Sadržaj kapsule

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

#### Ovojnica kapsule

želatina

titanijev dioksid (E 171)

#### Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E 172)

šelak

propilenglikol

amonijev hidroksid.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Unutar roka valjanosti bolesnici mogu čuvati kapsule na temperaturi ispod 25°C jednokratno u razdoblju od 2 mjeseca (za kapsule od 2 mg) i 3 mjeseca (za kapsule od 5 mg, 10 mg i 20 mg), nakon čega se lijek mora baciti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće sa zaštitnim zatvaračem s evidencijom otvaranja od polietilena niske gustoće, koja sadrži 60 kapsula.

Svako pakiranje sadrži 1 bocu.



## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Švedska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2005.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. siječnja 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Orfadin 4 mg/ml oralna suspenzija

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 4 mg nitizinona.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži:

0,7 mg (0,03 mmol) natrija

500 mg glicerola

1 mg natrijeva benzoata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela, blago viskozna neprozirna suspenzija.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika (bilo koje dobi) s potvrđenom dijagnozom nasljedne tirozinemije tipa 1 (HT-1) u kombinaciji s ograničenjem unosa tirozina i fenilalanina hranom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje nitizinonom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s HT-1.

#### Doziranje

Liječenje svih genotipova bolesti mora se započeti čim je prije moguće, kako bi se povećalo ukupno preživljenje i izbjegle komplikacije poput zatajenja jetre, raka jetre i bolesti bubrega. Pored liječenja nitizinonom potrebna je dijeta siromašna fenilalaninom i tirozinom, uz praćenje aminokiselina u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Preporučena početna dnevna doza u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji iznosi 1 mg/kg tjelesne težine koja se primjenjuje peroralno. Doza nitizinona mora se prilagoditi pojedinom bolesniku. Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

#### *Prilagodba doze*

Tijekom redovitog nadzora dobro je pratiti sukcinilaceton u mokraći, vrijednosti pretraga jetrene funkcije i razine alfa-fetoproteina (vidjeti dio 4.4). Ako je sukcinilaceton u mokraći još uvijek mjerljiv mjesec dana nakon početka liječenja nitizinonom, doza nitizinona mora se povisiti na 1,5 mg/kg tjelesne težine/dan. Možda će biti potrebna doza od 2 mg/kg tjelesne težine/dan na temelju procjene svih biokemijskih parametara. Ta se doza mora smatrati maksimalnom dozom za sve bolesnike. Ako je biokemijski odgovor zadovoljavajući, doza se mora prilagođavati samo sukladno povećanju tjelesne težine.

Međutim, pored gore navedenih pretraga, tijekom započinjanja terapije, prelaska s doziranja dvaput dnevno na doziranje jednom dnevno ili u slučaju pogoršanja, može biti potrebno pognije pratiti sve dostupne biokemijske parametre (tj. sukcinilaceton u plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) u mokraći i aktivnost sintaze porfobilinogena (PBG) u eritrocitima).

#### *Posebne populacije*

Nema specifičnih preporuka za dozu u starijih ili bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza u mg/kg tjelesne težine jednaka je u djece i odraslih.

Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

#### Način primjene

Suspenzija se daje bolesniku u usta pomoću štrcaljke za usta, bez razrjeđivanja. U pakiranju su priložene štrcaljke za usta od 1 ml, 3 ml i 5 ml za mjerenje doze u ml u skladu s propisanim doziranjem. Štrcaljke za usta obilježene su svakih 0,01 ml, 0,1 ml odnosno 0,2 ml. Sljedeća tablica pokazuje konverziju doza (mg/ml) za tri veličine štrcaljki za usta.

Tablice za konverziju doza za tri veličine štrcaljki za usta:

Štrcaljka za usta od 1 ml (graduira po 0,01 ml)	Doza Orfadina		Štrcaljka za usta od 3 ml (graduira po 0,1 ml)	Doza Orfadina		Štrcaljka za usta od 5 ml (graduira po 0,2 ml)	Doza Orfadina	
	mg	ml		mg	ml		mg	ml
	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			

#### *Važne informacije o uputama za uporabu:*

Prije svake uporabe lijek je potrebno redispergirati snažnim protresanjem. Prije redisperzije lijek može izgledati kao čvrsti talog s blago opalescentnim supernatantom. Dozu treba izvući i primijeniti odmah nakon redisperzije.

Važno je pažljivo slijediti upute za pripremu i primjenu doze navedene u dijelu 6.6, kako bi se osiguralo točno doziranje.

Preporučuje se da zdravstveni radnik bolesniku ili njegovatelju objasni uporabu štrcaljke za usta kako bi se osigurala primjena ispravnog volumena te da je lijek propisan u ml.

Orfadin je također dostupan u kapsulama od 2 mg, 5 mg 10 mg i 20 mg, ako se smatraju pogodnijima za bolesnika.

Preporučuje se uzimanje oralne suspenzije zajedno s hranom, vidjeti dio 4.5.

#### Mjere opreza koje se provode prije rukovanja ili primjene lijeka

Na štrcaljku za usta ne smiju biti spojeni ni igla, ni intravenska kanila niti bilo koje drugo pomagalo za parenteralnu primjenu.

Orfadin je samo za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Majke koje uzimaju nitizinon ne smiju dojiti (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Praćenje razina tirozina u plazmi

Preporučuje se pregled očiju procjepnom svjetiljkom prije početka liječenja nitizinonom, a zatim redovito, najmanje jednom godišnje. Oftalmolog mora bez odlaganja pregledati bolesnika koji pokazuje poremećaje vida tijekom liječenja nitizinonom. Potrebno je utvrditi pridržava li se bolesnik dijetetskog režima i mjeriti koncentracije tirozina u plazmi. U slučaju razina tirozina u plazmi iznad 500 mikromola/l mora se uvesti restriktivna dijeta bez tirozina i fenilalanina. Ne preporučuje se snižavanje koncentracije tirozina u plazmi smanjivanjem ili prekidom liječenja nitizinonom, jer metabolički defekti mogu uzrokovati pogoršanje kliničkog stanja bolesnika.

#### Praćenje jetre

Jetrena funkcija mora se redovito pratiti pretragama jetrene funkcije i snimanjem jetre. Također se preporučuje praćenje koncentracija alfa-fetoproteina u serumu. Porast koncentracije alfa-fetoproteina u serumu može biti znak neodgovarajućeg liječenja. Bolesnike s porastom alfa-fetoproteina ili znakovima čvorova u jetri mora se uvijek procijeniti na zloćudne bolesti jetre.

#### Praćenje trombocita i leukocita

Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i leukocita, jer je tijekom kliničkih procjena zabilježeno nekoliko slučajeva reverzibilne trombocitopenije i leukopenije.

Posjete radi praćenja potrebno je provoditi svakih 6 mjeseci; u slučaju štetnih događaja preporučuju se kraći razmaci između posjeta.

#### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Nitizinon je umjereno jak inhibitor CYP 2C9. Stoga liječenje nitizinonom može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C9. Bolesnike liječene nitizinonom koji se istodobno liječe lijekovima uskog terapijskog indeksa, a koji se metaboliziraju putem CYP 2C9, kao što su varfarin i fenitoin, potrebno je pažljivo pratiti. Može biti potrebna prilagodba doze tih istodobno primjenjivanih lijekova (vidjeti dio 4.5).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

##### *Glicerol*

Jedan ml sadrži 500 mg. Doza od 20 ml oralne suspenzije (10 g glicerola) ili viša može uzrokovati glavobolju, nadražen želudac i proljev.

##### *Natrij*

Jedan ml sadrži 0,7 mg (0,03 mmol).

##### *Natrijev benzoat*

Jedan ml sadrži 1 mg. Porast bilirubina zbog njegovog istiskivanja s albumina uzrokovanog benzoatnom kiselinom i njezinim solima može pojačati žuticu u nedonoščadi i donešene novorođenčadi sa žuticom te dovesti do kernikterusa (depozita nekonjugiranog bilirubina u moždanom tkivu). Zbog toga je od velike važnosti pažljivo praćenje razine bilirubina u plazmi bolesne

novorođenčadi. Prije početka liječenja potrebno je izmjeriti razine bilirubina. U slučaju izrazito povišenih razina bilirubina u plazmi, osobito u bolesne nedonošćadi s rizičnim čimbenicima kao što su acidoza i niska razina albumina, potrebno je razmotriti liječenje odgovarajućim dozama Orfadin kapsula umjesto oralnom suspenzijom sve dok se razine nekonjugiranog bilirubina u plazmi ne normaliziraju.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nitizinin se *in vitro* metabolizira pomoću CYP 3A4 te stoga može biti potrebna prilagodba doze kad se nitizinin primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima ovog enzima.

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja interakcija 80 mg nitizinona u stanju dinamičke ravnoteže, nitizinin je umjereno jak inhibitor CYP 2C9 (povećanje AUC-a tolbutamida 2,3 puta) pa stoga liječenje nitizinom može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C9 (vidjeti dio 4.4). Nitizinin je slab induktor CYP 2E1 (smanjenje AUC-a klorzoksazona za 30%) i slab inhibitor OAT1 i OAT3 (povećanje AUC-a furosevida 1,7 puta), ali nitizinin nije inhibirao CYP 2D6 (vidjeti dio 5.2).

Hrana ne utječe na bioraspoloživost nitizinona iz oralne suspenzije, ali uzimanje zajedno s hranom usporava apsorpciju i posljedično dovodi do manje fluktuacije serumskih koncentracija tijekom intervala između doza. Stoga se preporučuje da se oralna suspenzija uzima s hranom, vidjeti dio 4.2.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi nitizinona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Orfadin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nitizinom.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nitizinin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su štetne postnatalne učinke izlaganjem nitizinonu iz mlijeka. Stoga majke koje uzimaju nitizinin ne smiju dojeti, jer se rizik za dojenče ne može isključiti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

##### Plodnost

Nema podataka o utjecaju nitizinona na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Orfadin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave koje zahvaćaju oči (vidjeti dio 4.8) mogu utjecati na vid. Ako je vid narušen, bolesnik ne smije upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ta nuspojava ne povuče.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Zbog načina djelovanja nitizinin povećava razine tirozina u svih bolesnika liječenih nitizinom. Stoga su nuspojave na očima poput konjunktivitisa, zamućenja rožnice, keratitisa, fotofobije i boli u očima povezane s povišenim razinama tirozina česte. Druge česte nuspojave uključuju trombocitopeniju, leukopeniju i granulocitopeniju. Eksfolijativni dermatitis može se pojaviti manje često.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti temelje se na podacima iz kliničkog ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti

iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija
	Manje često	Leukocitoza
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, zamućenje rožnice, keratitis, fotofobija, bol u oku
	Manje često	Blefaritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Eksfolijativni dermatitis, eritematozni osip, pruritus
Pretrage	Vrlo često	Povišene razine tirozina

#### Opis pojedinih nuspojava

Liječenje nitizinom uzrokuje povišene razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s nuspojavama na očima kao npr. zamućenje rožnice i hiperkeratotičke lezije. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije snižavanjem razine tirozina (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima granulocitopenija je bila manje često teška ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) i nije bila povezana s infekcijama. Nuspojave koje zahvaćaju organski sustav "Poremećaji krvi i limfnog sustava" prema MedDRA-klasifikaciji organskih sustava povukle su se tijekom kontinuiranog liječenja nitizinom.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil uglavnom se temelji na pedijatrijskog populaciji budući da je liječenje nitizinom potrebno započeti čim se ustanovi nasljedna tirozinemija tipa 1 (HT-1). Podaci iz kliničkih ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na to da se sigurnosni profil razlikuje u različitim podskupina pedijatrijske populacije ili da se razlikuje od sigurnosnog profila u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Ako pojedinci čija prehrana ne uključuje ograničenje tirozina i fenilalanina slučajno progutaju nitizinon, dolazi do porasta razine tirozina. Povišene razine tirozina povezane su s toksičnim učincima na očima, koži i živčanom sustavu. Ograničenje unosa tirozina i fenilalanina hranom trebalo bi ograničiti toksičnost povezanu s ovim tipom tirozinemije. Nisu dostupne informacije o specifičnom liječenju predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16A X04.

#### Mehanizam djelovanja

Biokemijski defekt u nasljednoj tirozinemiji tipa 1 (HT-1) je nedostatak fumarilacetoacetat hidrolaze, koja je krajnji enzim kataboličkog puta tirozina. Nitizinon je kompetitivni inhibitor

4-hidroksifenilpiruvat dioksidaze, enzima koji prethodi fumarilacetoacetat hidrolazi u kataboličkom putu tirozina. Inhibicijom normalnog katabolizma tirozina u bolesnika s HT-1, nitizinom sprječava nakupljanje toksičnih međuprodukata maleilacetoacetata i fumarilacetoacetata. U bolesnika s HT-1, ti se međuprodukti pretvaraju u toksične metabolite sukcinilaceton i sukcinilacetoacetat. Sukcinilaceton inhibira put sinteze porfirina što dovodi do nakupljanja 5-aminolevulinata.

#### Farmakodinamički učinci

Liječenje nitizinom dovodi do normaliziranja metabolizma porfirina, uz normalnu aktivnost porfobilinogen sintaze u eritrocitima i 5-aminolevulinata u mokraći, smanjenja izlučivanja sukcinilaceton mokraćom, porasta koncentracije tirozina u plazmi i povećanog izlučivanja fenolnih kiselina mokraćom. Dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se sukcinilaceton u mokraći normalizirao u više od 90% bolesnika tijekom prvog tjedna liječenja. Sukcinilaceton ne bi smio biti mjerljiv u mokraći ili plazmi kad se doza nitizinona ispravno prilagodi.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko je ispitivanje bilo otvorenog tipa i bez kontrolne skupine. Učestalost doziranja u ispitivanju bila je dvaput dnevno. Vjerojatnosti preživljenja nakon 2, 4 i 6 godina liječenja nitizinom prikazane su u sljedećoj tablici.

Ispitivanje NTBC (N=250)			
Dob na početku liječenja	2 godine	4 godine	6 godina
≤ 2 mjeseca	93%	93%	93%
≤ 6 mjeseci	93%	93%	93%
> 6 mjeseci	96%	95%	95%
Ukupno	94%	94%	94%

Podaci iz ispitivanja koji su se koristili kao povijesna kontrola (van Spronsen i sur., 1994) pokazali su sljedeće vjerojatnosti preživljenja.

Dob pri nastupu simptoma	1 godina	2 godine
< 2 mjeseca	38%	29%
> 2-6 mjeseci	74%	74%
> 6 mjeseci	96%	96%

Otkriveno je da liječenje nitizinom rezultira smanjenjem rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC) u usporedbi s povijesnim podacima o liječenju samo uz ograničenja u prehrani. Otkriveno je da je rani početak liječenja rezultirao u daljnjem smanjenju rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma.

Dvogodišnja, četverogodišnja i šestogodišnja vjerojatnost da se HCC neće pojaviti tijekom liječenja nitizinom u bolesnika u dobi od 24 mjeseca ili mlađih na početku liječenja te u bolesnika starijih od 24 mjeseca na početku liječenja prikazana je u sljedećoj tablici:

Ispitivanje NTBC (N=250)							
	Broj bolesnika				Vjerojatnost da se HCC neće pojaviti (interval pouzdanosti 95%) nakon		
	na početku	nakon 2 godine	nakon 4 godine	nakon 6 godina	2 godine	4 godine	6 godina
Svi bolesnici	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Dob na početku ≤ 24 mjeseca	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Dob na početku > 24 mjeseca	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

U međunarodnom ispitivanju bolesnika s HT-1 koji se liječe samo uz ograničenja u prehrani, pronašlo se da je HCC bio dijagnosticiran u 18% svih bolesnika u dobi od 2 godine i naviše.

Provedeno je ispitivanje u 19 bolesnika s HT-1 da bi se procijenila farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost doziranja jednom dnevno u usporedbi s doziranjem dvaput dnevno. Nije bilo klinički značajnih razlika u štetnim događajima i drugim procjenama sigurnosti između doziranja jednom dnevno i doziranja dvaput dnevno. Nijedan bolesnik nije imao mjerljive razine sukcinilacetona (SA) na kraju razdoblja liječenja uz doziranje jednom dnevno. Ispitivanje pokazuje da je primjena jednom dnevno sigurna i djelotvorna u svim dobnim skupinama bolesnika. Međutim, za bolesnike tjelesne težine <20 kg podaci su ograničeni.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena službena ispitivanja apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije s nitizinom. U 10 zdravih muških dobrovoljaca nakon primjene pojedinačne doze kapsula nitizinona (1 mg/kg tjelesne težine) terminalni poluvijek (medijan) nitizinona u plazmi bio je 54 sata (u rasponu od 39 do 86 sati). Analiza populacijske farmakokinetike provedena je na skupini od 207 HT-1 bolesnika. Nađeni su klirens od 0,0956 l/kg/tjelesne težine/dan i poluvijek od 52,1 sata.

*In vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima i c-DNK eksprimirajućim P450 enzimima pokazala su ograničeni metabolizam posredovan CYP 3A4.

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja interakcija 80 mg nitizinona u stanju dinamičke ravnoteže, nitizinon je uzrokovao povećanje  $AUC_{\infty}$  supstrata CYP 2C9 tolbutamida 2,3 puta, što ukazuje na umjerenu inhibiciju CYP 2C9. Nitizinon je uzrokovao približno 30%-tno smanjenje  $AUC_{\infty}$  klorzoksazona, što ukazuje na slabu indukciju CYP 2E1. Budući da primjena nitizinona nije utjecala na  $AUC_{\infty}$  metoprolola, nitizinon ne inhibira CYP 2D6.  $AUC_{\infty}$  furosemida povećao se 1,7 puta, što ukazuje na slabu inhibiciju OAT1/OAT3 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Na temelju ispitivanja *in vitro* ne očekuje se da će nitizinon inhibirati metabolizam posredovan CYP 1A2, 2C19 ili 3A4 ili inducirati CYP 1A2, 2B6 ili 3A4/5. Ne očekuje se da će nitizinon inhibirati prijenos posredovan P-gp-om, BCRP-om ili prijenosnikom OCT2. Ne očekuje se da će koncentracije nitizinona u plazmi koje se postižu u kliničkoj primjeni inhibirati prijenos posredovan OATP1B1 ili OATP1B3.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nitizinon je pokazao embrio-fetalnu toksičnost u miševa i kunića pri klinički značajnim razinama doza. U kunića je nitizinon inducirao porast malformacija ovisan o dozi (umbikalna hernija i gastroskiza) uz razinu doze 2,5 puta veću od maksimalne preporučene doze u ljudi (2 mg/kg/dan). Ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u miševa pokazala su statistički značajna smanjenja preživljenja mladunčadi te njihovog rasta tijekom razdoblja odbijanja od sise pri razinama doza 125, odnosno 25 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi, s trendom negativnog učinka na preživljenje mladunčeta počevši od doze 5 mg/kg/dan. U štakora, izloženost putem mlijeka rezultirala je smanjenjem prosječne težine mladunčadi i lezijama rožnice.

Nije primijećena mutagena, već samo slaba klastogena aktivnost u *in vitro* ispitivanjima. Nije bilo dokaza za *in vivo* genotoksičnost (test u mišjih mikronukleusa i test neplanirane sinteze DNK na jetri miša). Nitizinon nije pokazao kancerogeni potencijal u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima (TgrasH2).



## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilmetilceluloza  
glicerol  
polisorbat 80  
natrijev benzoat (E211)  
citratna kiselina hidrat  
natrijev citrat  
aroma jagode (umjetna)  
pročišćena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja, lijek u primjeni stabilan je na temperaturi ispod 25°C jednokratno u razdoblju od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u uspravnom položaju.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od smeđeg stakla (tipa III) od 100 ml s bijelim navojnim HDPE zatvaračem sigurnim za djecu, sa sigurnosnim prstenom i evidencijom otvaranja. Jedna boca sadrži 90 ml oralne suspenzije. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu, jedan LDPE nastavak za bocu i 3 polipropilenske (PP) štrcaljke za usta (1 ml, 3 ml i 5 ml).

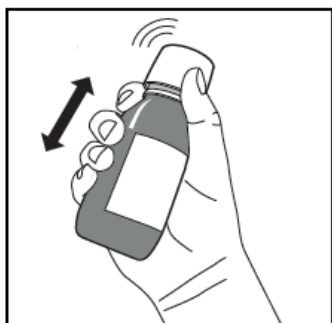
### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

**Prije svake uporabe lijek treba redispergirati snažnim protresanjem. Prije redisperzije lijek može izgledati kao čvrsti talog s blago opalescentnim supernatantom. Dozu treba izvući i primijeniti odmah nakon redisperzije. Važno je pažljivo slijediti niže navedene upute za pripremu i primjenu doze, kako bi se osiguralo točno doziranje.**

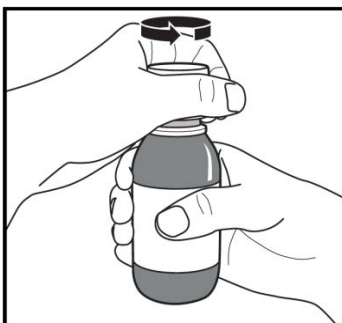
**Priložene su tri štrcaljke za usta (1 ml, 3 ml i 5 ml) za točno mjerenje propisane doze. Preporučuje se da zdravstveni djelatnik bolesniku ili njegovatelju objasni uporabu štrcaljke za usta kako bi se osigurala primjena ispravnog volumena.**

Kako pripremiti novu bocu lijeka za prvu uporabu:

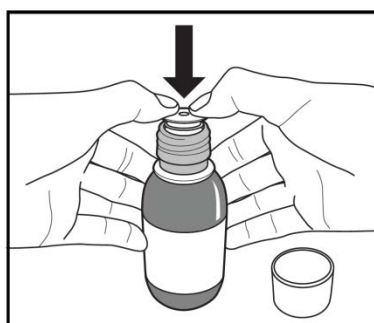
**Prije uzimanja prve doze bocu treba snažno protresti jer čestice uslijed dugog skladištenja na dnu boce formiraju čvrsti talog.**



Slika A.



Slika B.

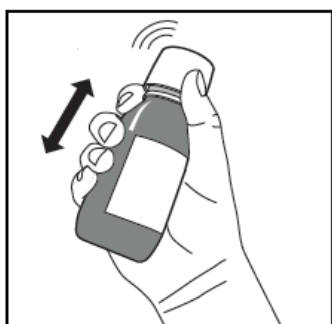


Slika C.

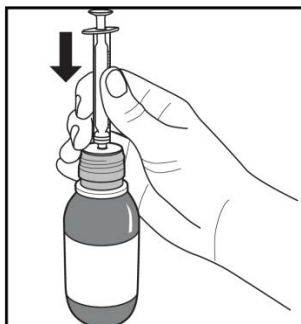
1. Bocu treba izvaditi iz hladnjaka te na naljepnici boce zabilježiti datum vađenja iz hladnjaka.
2. Bocu treba snažno tresti **najmanje 20 sekundi** dok se čvrsti talog na dnu boce potpuno ne rasprši (Slika A).
3. Navojni zatvarač siguran za djecu treba ukloniti tako da ga čvrsto pritisnete prema dolje i okrenete u smjeru suprotnome od kazaljke na satu (Slika B).
4. Otvorenu bocu treba odložiti na stol u uspravnom položaju te plastični nastavak čvrsto gurnuti u grlo boce što je dublje moguće (Slika C). Bocu treba zatvoriti navojnim zatvaračem sigurnim za djecu.

Za doziranje pročitajte upute u nastavku "Kako pripremiti dozu lijeka"

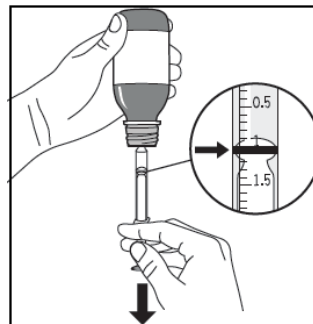
Kako pripremiti dozu lijeka



Slika D.



Slika E.



Slika F.

1. Bocu treba snažno tresti **najmanje 5 sekundi** (Slika D).
2. Odmah potom, bocu treba otvoriti uklanjanjem navojnog zatvarača sigurnog za djecu.
3. Klip unutar štrcaljke za usta treba biti pritisnut do kraja prema dolje.
4. Bocu treba držati u uspravnom položaju i čvrsto umetnuti štrcaljku za usta u otvor nastavka na vrhu boce (Slika E).
5. Bocu treba oprezno okrenuti naopako s umetnutom štrcaljkom (slika F).
6. Da biste izvukli propisanu dozu (ml), trebate **polako** povlačiti klip prema dolje dok gornji rub crnog prstena ne bude točno u ravnini s oznakom doze (Slika F). Ako u napunjenoj štrcaljki za usta primijetite mjehuriće zraka, klip treba ponovno potisnuti prema gore dok se mjehurići ne istisnu. Zatim klip ponovno treba povlačiti prema dolje dok gornji rub crnog prstena ne bude točno u ravnini s oznakom doze.
7. Bocu treba vratiti u uspravni položaj te izvući štrcaljku za usta iz boce, nježno je okrećući.
8. Dozu treba odmah primijeniti u usta (bez razrjeđivanja) kako bi se spriječilo taloženje u štrcaljki za usta. Štrcaljku za usta treba prazniti **polako** kako bi se bolesniku omogućilo gutanje. Brzo istiskivanje lijeka može uzrokovati gušenje.

9. Navojni zatvarač siguran za djecu treba vratiti odmah nakon uporabe. Nastavak za bocu ne smije se uklanjati.
10. Boca se može čuvati na temperaturi ispod 25 °C ili u hladnjaku.

#### Čišćenje

Štrcaljku za usta treba **odmah** oprati vodom. Treba odvojiti trup i klip štrcaljke te ih isprati vodom. Višak vode treba otresti te rastavljenu štrcaljku za usta ostaviti da se suši do sastavljanja za sljedeću uporabu.

#### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Švedska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/303/005

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2005.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. siječnja 2010.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

### **2 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg tvrde kapsule:**

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

### **4 mg/ml oralna suspenzija:**

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Orfadin 2 mg tvrde kapsule  
Orfadin 5 mg tvrde kapsule  
Orfadin 10 mg tvrde kapsule  
Orfadin 20 mg tvrde kapsule  
nitizinon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka kapsula sadrži 2 mg nitizinona  
Svaka kapsula sadrži 5 mg nitizinona  
Svaka kapsula sadrži 10 mg nitizinona  
Svaka kapsula sadrži 20 mg nitizinona

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj}  
SN: {broj}  
NN: {broj}

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Orfadin 2 mg tvrde kapsule  
Orfadin 5 mg tvrde kapsule  
Orfadin 10 mg tvrde kapsule  
Orfadin 20 mg tvrde kapsule  
nitizinon  
Primjena kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. ROK VALJANOSTI**

EXP

**5. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

2 mg: Čuvati u hladnjaku. Lijek se može čuvati na temperaturi ispod 25°C jednokratno u razdoblju od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

Datum vađenja iz hladnjaka:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Čuvati u hladnjaku. Lijek se može čuvati na temperaturi ispod 25°C jednokratno u razdoblju od 3 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

Datum vađenja iz hladnjaka:

**6. BROJ SERIJE**

Lot

**7. SADRŽAJ PO DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

60 kapsula

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Orfadin 4 mg/ml oralna suspenzija  
nitizinon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml sadrži 4 mg nitizinona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna suspenzija  
1 boca od 90 ml, 1 nastavak za bocu, 3 štrcaljke za usta (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pažljivo pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/303/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Orfadin 4 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj}  
SN: {broj}  
NN: {broj}

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Orfadin 4 mg/ml oralna suspenzija  
nitizinon

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml sadrži 4 mg nitizinona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna suspenzija  
90 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pažljivo pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u uspravnom položaju.  
Lijek se može čuvati na temperaturi ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.  
Datum vađenja iz hladnjaka:

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/303/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Orfadin 2 mg tvrde kapsule**

**Orfadin 5 mg tvrde kapsule**

**Orfadin 10 mg tvrde kapsule**

**Orfadin 20 mg tvrde kapsule**

nitizinon

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Orfadin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orfadin
3. Kako uzimati Orfadin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orfadin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Orfadin i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Orfadin je nitizinon. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju rijetke bolesti zvane nasljedna tirozinemija tipa 1 u odraslih, adolescenata i djece (bilo koje dobi).

U ovoj bolesti Vaše tijelo nije u stanju u potpunosti razgraditi aminokiselinu tirozin (aminokiseline su građevne jedinice naših proteina), stvarajući tako štetne tvari. Te se tvari nakupljaju u Vašem tijelu. Orfadin blokira razgradnju tirozina te ne nastaju štetne tvari.

Morate se pridržavati posebne dijeta dok uzimate ovaj lijek, jer će tirozin zaostati u Vašem tijelu. Ta se posebna dijeta temelji na niskom sadržaju tirozina i fenilalanina (druge aminokiseline).

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orfadin

#### Nemojte uzimati Orfadin

- ako ste alergični na nitizinon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte dobiti dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Orfadin.

- Prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja nitizinonom oči će Vam pregledati oftalmolog. Ako Vam oči postanu crvene ili uočite bilo koje druge znakove učinka na oči odmah se obratite svom liječniku radi pregleda očiju. Problemi s očima mogu biti znak neodgovarajuće kontrole prehranom (pogledajte dio 4).

Tijekom liječenja uzimat će se uzorci Vaše krvi kako bi liječnik provjerio je li liječenje za Vas odgovarajuće te da bi se pobrinuo da nema mogućih nuspojava koje uzrokuju poremećaje krvi.



S obzirom da bolest zahvaća jetru, provodit će se redovne pretrage Vaše jetre.

Vaš će liječnik provoditi kontrole svakih 6 mjeseci. U slučaju pojave nuspojava, preporučuju se kraći razmaci.

### **Drugi lijekovi i Orfadin**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Orfadin može utjecati na učinak drugih lijekova, kao što su:

- lijekovi za epilepsiju (poput fenitoina)
- lijekovi protiv zgrušavanja krvi (poput varfarina).

### **Orfadin s hranom**

Ako započnete liječenje uzimajući ga s hranom, preporučuje se da ga nastavite uzimati s hranom tijekom liječenja.

### **Trudnoća i dojenje**

Sigurnost ovog lijeka nije ispitivana u trudnica i dojilja.

Obratite se svom liječniku ako planirate trudnoću. Ako zatrudnite, odmah se obratite svom liječniku. Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Nemojte uzimati Orfadin“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, ako osjetite nuspojave koje utječu na vid, ne smijete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok Vam vid ponovo ne postane normalan (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“).

## **3. Kako uzimati Orfadin**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ove bolesti (nasljedne tirozinemije tipa 1).

Preporučena ukupna dnevna doza je 1 mg/kg tjelesne težine i uzima se kroz usta. Vaš će liječnik prilagoditi dozu Vašim individualnim potrebama.

Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

Ako imate problema s gutanjem kapsula, možete otvoriti kapsulu i pomiješati prašak s malo vode ili dijetetskim pripravkom neposredno prije uzimanja.

### **Ako uzmete više Orfadina nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku u najkraćem mogućem roku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Orfadin**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste zaboravili uzeti dozu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako prestanete uzimati Orfadin**

Ako imate dojam da lijek ne djeluje ispravno, obratite se svom liječniku. Nemojte mijenjati dozu ili prekidati liječenje bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **4.   Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koje nuspojave povezane s očima, obratite se odmah svom liječniku radi pregleda očiju. Liječenje nitizinom povećava razine tirozina u krvi što može uzrokovati simptome povezane s očima. Česte nuspojave na očima (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) uzrokovane povišenim razinama tirozina su upala oka (konjunktivitis), zamućenje i upala rožnice (keratitis), osjetljivost na svjetlo (fotofobija) i bol u očima. Upala očnog kapka (blefaritis) je manje česta nuspojava (javlja se u do 1 na 100 osoba).

##### Ostale česte nuspojave

- smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija) i bijelih krvnih stanica (leukopenija), manjak određenih vrsta bijelih krvnih stanica (granulocitopenija).

##### Ostale manje česte nuspojave

- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza),
- svrbež (pruritus), upala kože (eksfolijativni dermatitis), osip.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5.   Kako čuvati Orfadin**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake "EXP".

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Lijek se može čuvati na temperaturi ispod 25°C jednokratno u razdoblju od 2 mjeseca (za kapsule od 2 mg) ili 3 mjeseca (za kapsule od 5 mg, 10 mg i 20 mg), nakon čega se mora baciti.

Ne zaboravite naznačiti na boci datum vađenja iz hladnjaka.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

#### **6.   Sadržaj pakiranja i druge informacije**

##### **Što Orfadin sadrži**

- Djelatna tvar je nitizinon.  
*Orfadin 2 mg*: svaka kapsula sadrži 2 mg nitizinona.  
*Orfadin 5 mg*: svaka kapsula sadrži 5 mg nitizinona.  
*Orfadin 10 mg*: svaka kapsula sadrži 10 mg nitizinona.  
*Orfadin 20 mg*: svaka kapsula sadrži 20 mg nitizinona.

- Drugi sastojci su:
  - Sadržaj kapsule:  
škrob, prethodno geliran (kukuruzni).
  - Ovojnica kapsule:  
želatina  
titanijev dioksid (E 171).
  - Tinta za označavanje:  
željezov oksid (E 172)  
šelak  
propilenglikol  
amonijev hidroksid.

### **Kako Orfadin izgleda i sadržaj pakiranja**

Tvrde kapsule su bijele, neprozirne s utisnutom crnom oznakom "NTBC" i oznakom jačine "2 mg", "5 mg" "10 mg" ili "20 mg". Kapsula sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak.

Kapsule su pakirane u plastične boce sa zaštitnim zatvaračima s evidencijom otvaranja. Svaka boca sadrži 60 kapsula.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Švedska

### **Proizvođač**

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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Orfadin 4 mg/ml oralna suspenzija nitizinon

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Orfadin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orfadin
3. Kako uzimati Orfadin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orfadin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Orfadin i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Orfadin je nitizinon. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju rijetke bolesti zvane nasljedna tirozinemija tipa 1 u odraslih, adolescenata i djece (bilo koje dobi).

U ovoj bolesti Vaše tijelo nije u stanju u potpunosti razgraditi aminokiselinu tirozin (aminokiseline su građevne jedinice naših proteina), stvarajući tako štetne tvari. Te se tvari nakupljaju u Vašem tijelu. Orfadin blokira razgradnju tirozina te ne nastaju štetne tvari.

Morate se pridržavati posebne dijeta dok uzimate ovaj lijek, jer će tirozin zaostati u Vašem tijelu. Ta se posebna dijeta temelji na niskom sadržaju tirozina i fenilalanina (druge aminokiseline).

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orfadin

##### Nemojte uzimati Orfadin

- ako ste alergični na nitizinon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte dobiti dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Orfadin.

- Prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja nitizinonom oči će Vam pregledati oftalmolog. Ako Vam oči postanu crvene ili uočite bilo koje druge znakove učinka na oči odmah se obratite svom liječniku radi pregleda očiju. Problemi s očima mogu biti znak neodgovarajuće kontrole prehranom (pogledajte dio 4).

Tijekom liječenja uzimat će se uzorci Vaše krvi kako bi liječnik provjerio je li liječenje za Vas odgovarajuće te da bi se pobrinuo da nema mogućih nuspojava koje uzrokuju poremećaje krvi.

S obzirom da bolest zahvaća jetru, provodit će se redovne pretrage Vaše jetre.

Vaš će liječnik provoditi kontrole svakih 6 mjeseci. U slučaju pojave nuspojava, preporučuju se kraći razmaci.

### **Drugi lijekovi i Orfadin**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Orfadin može utjecati na učinak drugih lijekova, kao što su:

- lijekovi za epilepsiju (poput fenitoina)
- lijekovi protiv zgrušavanja krvi (poput varfarina).

### **Orfadin s hranom**

Preporučuje se uzimati oralnu suspenziju s hranom.

### **Trudnoća i dojenje**

Sigurnost ovog lijeka nije ispitivana u trudnica i dojilja.

Obratite se svom liječniku ako planirate trudnoću. Ako zatrudnite, odmah se obratite svom liječniku. Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek, pogledajte dio „Nemojte uzimati Orfadin“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, ako osjetite nuspojave koje utječu na vid, ne smijete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok Vam vid ponovo ne postane normalan (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“).

### **Orfadin sadrži natrij, glicerol i natrijev benzoat**

Ovaj lijek sadrži 0,7 mg (0,03 mmol) natrija po ml.

Doza od 20 ml oralne suspenzije (10 g glicerola) ili više može uzrokovati glavobolju, nadraženi želudac i proljev.

Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žuta boja kože i očiju) u nedonoščadi i donošene novorođenčadi sa žuticom te dovesti do kernikterusa (oštećenja mozga zbog odlaganja bilirubina u mozgu). Razina bilirubina (tvari koja uzrokuje žutu boju kože kad je prisutna u visokim koncentracijama) u krvi novorođenčeta pažljivo će se pratiti. Ako razine budu izrazito više nego što bi trebale biti, osobito u nedonoščadi s rizičnim čimbenicima kao što su acidoza (prenizak pH krvi) i niska razina albumina (jednog proteina u krvi), razmotrit će se liječenje Orfadin kapsulama umjesto oralnom suspenzijom sve dok se razine bilirubina u plazmi ne normaliziraju.

## **3. Kako uzimati Orfadin**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Pažljivo slijedite niže navedene upute za pripremu i primjenu doze, kako biste osigurali primjenu točne doze.**

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ove bolesti (nasljedne tirozinemije tipa 1).

Preporučena ukupna dnevna doza je 1 mg/kg tjelesne težine i uzima se kroz usta. Vaš će liječnik prilagoditi dozu Vašim individualnim potrebama.

Preporučuje se primjenjivati dozu jednom dnevno. Međutim, zbog ograničenih podataka za bolesnike tjelesne težine <20 kg, u toj se populaciji bolesnika preporučuje razdijeliti ukupnu dnevnu dozu i primijeniti je u dva dijela.

Oralna suspenzija uzima se pomoću štrcaljke izravno u usta, bez razrjeđivanja.

**Orfadin se ne smije ubrizgavati. Nemojte spajati iglu na štrcaljku.**

### Kako pripremiti dozu za uzimanje

Doza koju Vam liječnik propiše treba biti u **ml suspenzije**, a ne u mg jer je štrcaljka za usta koja se koristi za izvlačenje ispravne doze iz boce obilježena u ml. **Ako Vam je lijek propisan u mg, upitajte ljekarnika ili liječnika za savjet.**

Pakiranje sadrži bocu s lijekom i zatvaračem, nastavak za bocu i tri štrcaljke za usta (1 ml, 3 ml i 5 ml). Lijek uvijek uzimajte jednom od priloženih štrcaljki za usta.

- Štrcaljka za usta od 1 ml (najmanja štrcaljka) obilježena je od 0,1 ml do 1 ml u koracima od 0,01 ml. Upotrebljava se za mjerenje doza manjih ili jednakih 1 ml.
- Štrcaljka za usta od 3 ml (srednja štrcaljka) obilježena je od 1 ml do 3 ml u koracima od 0,1 ml. Upotrebljava se za mjerenje doza većih od 1 ml, a manjih ili jednakih 3 ml.
- Štrcaljka za usta od 5 ml (najveća štrcaljka) obilježena je od 1 do 5 ml u koracima od 0,2 ml. Upotrebljava se za mjerenje doza većih od 3 ml.

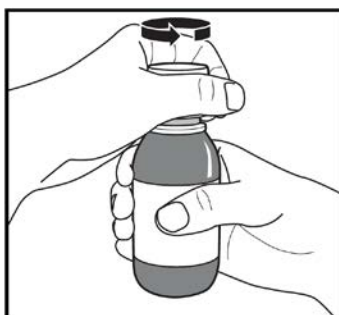
Važno je da kod uzimanja lijeka upotrebljavate odgovarajuću štrcaljku za usta. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra savjetovat će Vam koju štrcaljku za usta da koristite, ovisno o dozi koja Vam je propisana.

### Kako pripremiti novu bocu lijeka za prvu uporabu:

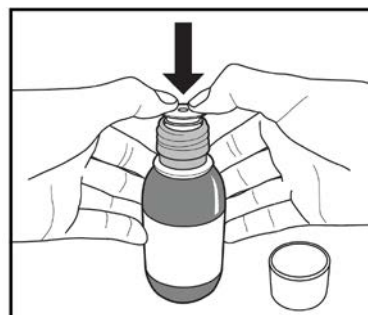
Prije uzimanja prve doze snažno protresite bocu jer čestice uslijed dugog skladištenja na dnu boce formiraju čvrsti talog. Slijedite niže navedene upute:



Slika A.



Slika B.



Slika C.

1. Bocu izvadite iz hladnjaka. Na naljepnici boce zabilježite datum vađenja iz hladnjaka.
2. Bocu snažno tresite **najmanje 20 sekundi** dok se čvrsti talog na dnu boce potpuno ne rasprši (Slika A).
3. Uklonite navojni zatvarač siguran za djecu tako da ga čvrsto pritisnete prema dolje i okrenete u smjeru suprotnome od kazaljke na satu (Slika B).
4. Otvorenu bocu odložite na stol u uspravnom položaju. Plastični nastavak čvrsto gurnite u grlo boce što dublje možete (Slika C) te bocu zatvorite navojnim zatvaračem sigurnim za djecu.

Za doziranje pročitajte upute u nastavku "Kako pripremiti dozu lijeka".

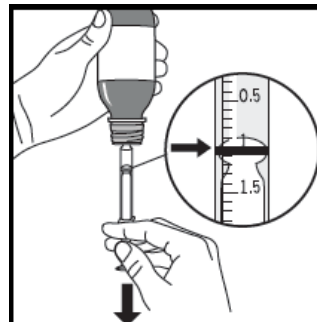
## Kako pripremiti dozu lijeka



Slika D.



Slika E.



Slika F.

1. Bocu snažno tresite **najmanje 5 sekundi** (Slika D).
2. Odmah potom otvorite bocu uklonjenjem navojnog zatvarača sigurnog za djecu.
3. Klip unutar štrcaljke za usta pritisnite do kraja prema dolje.
4. Bocu držite u uspravnom položaju i čvrsto umetnite štrcaljku za usta u otvor nastavka na vrhu boce (Slika E).
5. Bocu oprezno okrenite naopako s umetnutom štrcaljkom (slika F).
6. Kako biste izvukli propisanu dozu (ml), klip **polako** povucite prema dolje dok gornji rub crnog prstena ne bude točno u ravnini s oznakom doze (Slika F). Ako u napunjenoj štrcaljki za usta primijetite mjehuriće zraka, klip ponovno potisnite prema gore dok ne istisnete mjehuriće. Zatim klip ponovno povlačite prema dolje dok gornji rub crnog prstena ne bude točno u ravnini s oznakom doze.
7. Bocu vratite u uspravni položaj. Štrcaljku za usta izvucite iz boce, nježno je okrećući.
8. Dozu treba odmah primijeniti u usta (bez razrjeđivanja) kako bi se spriječilo taloženje u štrcaljki za usta. Štrcaljku za usta treba prazniti **polako** kako bi se bolesniku omogućilo gutanje. Brzo istiskivanje lijeka može uzrokovati gušenje.
9. Navojni zatvarač siguran za djecu vratite odmah nakon uporabe. Nastavak za bocu ne smije se uklanjati.
10. Boca se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 25 °C).

### **Čišćenje:**

Štrcaljku za usta **odmah** operite vodom. Odvojite trup i klip štrcaljke i isperite ih vodom. Otrсите višak vode te rastavljenu štrcaljku za usta ostavite da se suši do sastavljanja za sljedeću uporabu.

### **Ako uzmete više Orfadina nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku u najkraćem mogućem roku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Orfadin**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste zaboravili uzeti dozu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako prestanete uzimati Orfadin**

Ako imate dojam da lijek ne djeluje ispravno, obratite se svom liječniku. Nemojte mijenjati dozu ili prekidati liječenje bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koje nuspojave povezane s očima, obratite se odmah svom liječniku radi pregleda očiju. Liječenje nitizinom povećava razine tirozina u krvi što može uzrokovati simptome povezane s očima. Česte nuspojave na očima (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) uzrokovane povišenim razinama tirozina su upala oka (konjunktivitis), zamućenje i upala rožnice (keratitis), osjetljivost na svjetlo (fotofobija) i bol u očima. Upala očnog kapka (blefaritis) je manje česta nuspojava (javlja se u do 1 na 100 osoba).

##### Ostale česte nuspojave

- smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija) i bijelih krvnih stanica (leukopenija), manjak određenih vrsta bijelih krvnih stanica (granulocitopenija).

##### Ostale manje česte nuspojave

- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza),
- svrbež (pruritus), upala kože (eksfolijativni dermatitis), osip.

#### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati Orfadin**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake "EXP".

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u uspravnom položaju.

Nakon prvog otvaranja, lijek se može čuvati na temperaturi ispod 25°C jednokratno u razdoblju od 2 mjeseca, nakon čega se mora baciti.

Ne zaboravite naznačiti na boci datum vađenja iz hladnjaka.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

#### 6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

##### **Što Orfadin sadrži**

- Djelatna tvar je nitizinon. Jedan ml sadrži 4 mg nitizinona.
- Pomoćne tvari su hidroksipropilmetilceluloza, glicerol (pogledajte dio 2), polisorbitat 80, natrijev benzoat (E211) (pogledajte dio 2), citratna kiselina hidrat, natrijev citrat (pogledajte dio 2), aroma jagode (umjetna) i pročišćena voda.



**Kako Orfadin izgleda i sadržaj pakiranja**

Oralna suspenzija je bijela, nešto gušća neprozirna suspenzija. Prije nego protresete bocu, može izgledati kao talog na dnu boce i blago opalescentna tekućina. Isporučuje se u smeđoj staklenoj boci od 100 ml s bijelim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 90 ml suspenzije. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu, jedan nastavak za bocu i tri štrcaljke za usta.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Švedska

**Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.