

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Orfadin 5 mg kemény kapszula
Orfadin 10 mg kemény kapszula
Orfadin 20 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg nitizinon kapszulánként.
5 mg nitizinon kapszulánként.
10 mg nitizinon kapszulánként.
20 mg nitizinon kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 2mg” nyomattal ellátott kapszulák (6 × 16 mm).

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 5mg” nyomattal ellátott kapszulák (6 × 16 mm).

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 10mg” nyomattal ellátott kapszulák (6 × 16 mm).

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 20mg” nyomattal ellátott kapszulák (6 × 16 mm).

A kapszulák fehér-törtfehér port tartalmaznak.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes, 1-es típusú tyrosinaemiában (HT-1) szenvedő felnőtt és (bármilyen életkortartományú) gyermekgyógyászati betegek kezelése igazolt diagnózis esetén, korlátozott tirozin- és fenilalaninbevitel mellett.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A nitizinon-kezelést a HT-1 ben szenvedő betegek kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A betegség minden genotípusának terápiáját a lehető legkorábban meg kell kezdeni a teljes túlélési idő növelése és az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint májelégtelenség, májdaganat és vesebetegség. A nitizinon-kezeléssel együtt szükséges a csökkentett fenilalanin- és tirozintartalmú diéta alkalmazása, valamint a plazma aminosav szintjének monitorozása (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az ajánlott kezdő napi adag a gyermek és felnőtt populációban 1 mg/ttkg, szájon át alkalmazva. A nitizinon adagját egyénileg kell beállítani. Az adagot naponta egyszer javasolt alkalmazni. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegek vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

A dózis módosítása

A rendszeres monitorozás alatt figyelni kell a vizelet szukcinil-aceton szintjét, a májfunkciót és az alfa-foetoprotein szintet (lásd 4.4 pont). Ha a vizeletben a szukcinil-aceton a kezelés megkezdése után

egy hónappal még mindig kimutatható, a nitizinon adagját napi 1,5 mg/ttkg-ra kell emelni. A biokémiai paraméterek vizsgálata alapján szükséges lehet a napi 2 mg/ttkg-os adag. Ez a maximális dózis minden beteg esetében.

Ha a biokémiai válasz megfelelő, a dózist csak a súlygyarapodásnak megfelelően kell módosítani.

Azonban a fenti vizsgálatok mellett a terápia elején, a napi kétszeri adagolásról napi egyszeri adagolásra történő áttéréskor, illetve az egészségi állapot romlása esetén tanácsos minden mérhető biokémiai paramétert (pl.: plazma szukcinilaceton-szint, a vizelet 5-aminolevulinsav (ALA) szintje illetve az erythrocyták porfobilinogén-szintáz aktivitása) szigorúbban ellenőrizni.

Speciális populációk

Nincsenek specifikus dózis javallatok az idős, illetve vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

A mg/ttkg-ban adott dózis ajánlások gyermekek és felnőttek esetén azonosak.

Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

Az alkalmazás módja

A kapszulát szét lehet nyitni, és tartalmát közvetlenül a bevétele előtt kis mennyiségű vízben vagy tápszerben kell elkeverni.

Az Orfadin 4 mg/ml-es belsőleges szuszpenzió formájában is kapható olyan gyermekbetegek számára, akiknek a kapszula lenyelése nehézséget okoz.

Amennyiben az Orfadin szedését étkezés közben kezdik el, akkor javasolt, hogy ez rutinszerűen így folytatódjon, lásd 4.5 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A szoptatás a nitizinonnal kezelt anyák esetén tilos (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A plazmatirozinszintek monitorozása

A kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen, legalább évente egyszer ajánlott a szemétrezlámpával megvizsgálni. A nitizinon terápia során fellépő látási zavarokat haladék nélkül meg kell vizsgáltatni szemésszel. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg betartja a diétát és a plazma tirozinkoncentrációját mérni kell. Abban az esetben, ha a plazma tirozinszintje 500 mikromol/l fölé emelkedik, akkor szigorúbb tirozin- és fenilalanin-diétát kell bevezetni. A plazma tirozinkoncentrációjának csökkentése nem javasolt a nitizinon adagjának csökkentése vagy a kezelés elhagyása révén, mivel a metabolikus zavar a beteg egészségi állapotának romlásához vezethet.

A máj monitorozása

A májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell májfunkciós próbákkal és képalkotó vizsgálatokkal. A szérum alfa-foetoprotein koncentrációjának meghatározása szintén ajánlott. Az alfa-foetoproteinszint emelkedése a nem megfelelő kezelés jele lehet. Azoknál a betegeknél, akiknek magas az alfa-foetoprotein szintje illetve a májukban csomók észlelhetők, mindig figyelembe kell venni a rosszindulatú májbetegségek lehetőségét.

Vérlemezke- és fehérvérsejt-monitorozás

A vérlemezke- és fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, mivel a klinikai vizsgálatok során néhány esetben reverzibilis thrombocytopeniát és leukopeniát észleltek.

Kontrollvizsgálatokat hathavonta kell végezni; nemkívánatos események jelentkezése esetén javasolt a vizsgálatok közötti időtartamot lerövidíteni.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

A nitizinon mérsékelt CYP 2C9-gátló. Ezért a nitizinon-kezelés eredményeként az együttesen alkalmazott, elsődlegesen a CYP 2C9 segítségével metabolizálódó gyógyszerek plazma-koncentrációja megemelkedhet. A nitizinonnal és egyidejűleg szűk terápiás ablakkal rendelkező, CYP 2C9 segítségével metabolizálódó gyógyszerekkel (pl. warfarinnal és fenitoinnal) is kezelt betegeket gondosan monitorozni kell. Ezen gyógyszerek esetében szükség lehet az adagolás módosítására. (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A nitizinont *in vitro* a CYP 3A4 enzim metabolizálja, emiatt a dózis módosítására lehet szükség enziminduktorokkal és enzimgátlókkal történő együttadás során.

Egy 80 mg nitizinont dinamikus egyensúlyi állapotban alkalmazó klinikai kölcsönhatási vizsgálat adatai alapján a nitizinon a CYP 2C9 enzim mérsékelt gátlója (tolbutamid AUC 2,3-szoros emelkedése), ezért a nitizinon-kezelés az elsődlegesen a CYP 2C9 segítségével metabolizálódó gyógyszereknél plazmaszint-emelkedést okozhat (lásd 4.4 pont).

A nitizinon a CYP 2E1 gyenge induktora (a klorzoxazon AUC 30%-os csökkenése) és az OAT1, valamint OAT3 gyenge gátlója (a furoszemid AUC 1,7-szeres emelkedése), viszont a nitizinon nem gátolja a CYP 2D6 enzimet (lásd 5.2 pont).

Az Orfadin kemény kapszulával az élelmiszerekkel való kölcsönhatásra irányuló hagyományos vizsgálatok nem készültek. A hatékonysággal és biztonságossággal kapcsolatos adatok gyűjtése során azonban a nitizinont étkezés közben adták. Ezért, ha az Orfadin kemény kapszulával végzett nitizinon terápia kezdetekor a gyógyszert étkezés közben adták, célszerű a kezelés során végig így alkalmazni, lásd 4.2 pont.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nitizinon terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az Orfadin alkalmazása nem javallt a terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a nitizinonnal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nitizinon kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletes vizsgálatok során nem kívánt postnatalis hatások léptek fel olyan állatoknál, amelyeket nitizinon tartalmú tejjel tápláltak. Ezért a nitizinonnal kezelt anyák esetén a szoptatás tilos, mivel a csecsemőre gyakorolt nem kívánt hatás nem zárható ki (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a termékenység tekintetében a nitizinon-kezelés során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Orfadin kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szemet érintő mellékhatások (lásd 4.8 pont) befolyásolhatják a látást. Ha a látás érintett, a beteg ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, amíg ez a hatás el nem múlik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Hatásmechanizmusának köszönhetően a nitizinon minden kezelt betegnél növeli a tirozinszintet. Ezért gyakoriak az emelkedett tirozinszinttel összefüggő szemészeti mellékhatások, mint például a kötőhártya-gyulladás, szaruhártyahomály, keratitis, fényérzékenység és szemfájdalom. Az egyéb gyakori mellékhatások a következők: thrombocytopenia, leukopenia és granulocytopenia. Exfoliativ dermatitis nem gyakran fordulhat elő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi, MedDRA szervrendszerenkénti és abszolút gyakoriság szerinti felsorolása egy klinikai vizsgálatból és a forgalomba hozatalt követő alkalmazásból származó adatokon alapul. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	Nem gyakori	Leukocytosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Kötőhártya-gyulladás, szaruhártyahomály, keratitis, fényérzékenység, szemfájdalom
	Nem gyakori	Szemhéjgyulladás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és	Nem gyakori	Exfoliativ dermatitis, erythemás bőrkíütés, viszketés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett tirozinszint

Kiválasztott mellékhatások leírása

A nitizinon-kezelés a tirozinszint emelkedéséhez vezet. Az emelkedett tirozinszint a szemmel összefüggő mellékhatásokkal, pl. szemlencsehomállyal és hyperkeratikus léziókkal társult. A tirozinban és fenilalaninban szegény táplálkozás a tirozinszint csökkentésével korlátozza az ezzel a típusú tyrosinaemiával járó toxicitást (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a granulocytopenia csak ritkán volt súlyos ($< 0,5 \times 10^9/l$) és nem járt együtt fertőzésekkel. A „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” MedDRA szervrendszert érintő mellékhatások a nitizinon-kezelés folytatása esetén elmúltak.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil főként a gyermekeken alapul, mert a nitizinon-kezelést az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) diagnosztizálása után azonnal meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó adatok alapján semmi nem utal arra, hogy a biztonságossági profil eltérő lenne a gyermekek különböző alcsoportjaiban, vagy a felnőtt betegeknél megfigyelt biztonságossági profiltól.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A nitizinon véletlen lenyelése tirozinban és fenilalaninban nem korlátozott táplálkozású embereknél emelheti a tirozinszintet. A megemelkedett tirozinszint a szemre, a bőrre és az idegrendszerre toxikus hatású. Az ilyen jellegű tyrosinaemia toxikus hatása a tirozin- és fenilalaninbevitel étrendi megszorításával csökkenthető. A túladagolás speciális kezeléséről nincsenek információk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatornára és az anyagcserére ható, különböző gyógyszerek, ATC kód: A16A X04.

Hatásmechanizmus

Az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) a fumaril-aceto-acetát-hidroláz enzim hiányával jár, amely a tirozinbontó folyamatok végső lépésének enzime. A nitizinon a 4-hidroxifenil-piruvát-dioxigenáz kompetitív antagonistája, egy olyan enzimé, mely megelőzi a fumaril-aceto-acetát-hidrolázt a tirozinlembontó folyamatban. A HT-1-ben szenvedő betegekben a normális tirozinlembontás gátlásával a nitizinon megelőzi a toxikus intermedierek, maleil-aceto-acetát valamint fumaril-aceto-acetát felhalmozódását. A HT-1-ben szenvedő betegekben ezek az intermedierek toxikus metabolitokká, szukcinil-acetonná és szukcinil-aceto-acetáttá alakulnak át. A szukcinil-aceton gátolja a porfirinszintézist, mely az 5-aminolevulinsav felhalmozódásához vezet.

Farmakodinámiás hatások

A nitizinon-kezelés normális porfirinszintézist, ezáltal pedig normális erythrocyta porfobilinogén-szintáz aktivitást és a vizelet megfelelő 5-aminolevulinát koncentrációját eredményezi. Emellett csökkenti a szukcinil-aceton vizelettel történő kiválasztódását, növeli a plazma tirozinkoncentrációját, valamint a fenolsavak vizelettel történő kiválasztódását. A klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a betegek több mint 90%-ánál normalizálódott a vizelet szukcinil-aceton tartalma a kezelés első hetében. A dózis megfelelő beállítása esetén a szukcinil-aceton nem mutatható ki a vizeletben vagy a plazmában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű, nem kontrollált volt. A vizsgálat során alkalmazott adagolási gyakoriság napi kétszeri adagolás volt. A 2, 4, illetve 6 éves nitizinon-kezelés utáni túlélési valószínűségeket az alábbi táblázat foglalja össze.

NTBC-vizsgálat (N=250)			
Életkor a kezelés kezdetén	2 év	4 év	6 év
≤ 2 hónap	93%	93%	93%
≤ 6 hónap	93%	93%	93%
> 6 hónap	96%	95%	95%
Összesítve	94%	94%	94%

Egy történelmi kontrollként alkalmazott vizsgálatból (van Spronsen et al., 1994.) származó adatok a következő túlélési valószínűségeket mutatták.

Életkor a tünetek kezdetén	1 év	2 év
< 2 hónap	38%	29%
> 2-6 hónap	74%	74%
> 6 hónap	96%	96%

Az adatok szerint a nitizinin-kezelés a májsejt daganat kifejlődésének kockázatát is csökkenti a csupán diétával kezelt betegekhez képest. Kiderült, hogy a kezelés korai elkezdése a májsejt carcinoma kialakulásának kockázatát tovább csökkenti.

A következő táblázat mutatja be annak valószínűségét, hogy a nitizon-kezelés alatt 2 évig, 4 évig, illetve 6 évig nem alakul ki májsejt carcinoma (*hepatocellularis carcinoma*, HCC) a kezelés megkezdésekor 24 hónapos vagy fiatalabb, illetve a kezelés megkezdésekor 24 hónaposnál idősebb betegeknél:

NTBC-vizsgálat (N=250)							
	A betegek száma				Annak valószínűsége, hogy nem alakul ki HCC (95%-os konfidencia-intervallum)		
	a vizsgálat kezdetén	2 év elteltével	4 év elteltével	6 év elteltével	2 év elteltével	4 év elteltével	6 év elteltével
Összes beteg	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Életkor a vizsgálat kezdetén ≤ 24 hónap	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Életkor a vizsgálat kezdetén > 24 hónap	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Egy HT-1-ben szenvedő, kizárólag étrendi megszorítással kezelt betegek bevonásával végzett nemzetközi felmérésben azt állapították meg, hogy az összes 2 éves és idősebb beteg 18%-ánál diagnosztizáltak HCC-t.

Végeztek egy vizsgálatot a napi egyszeri adagolás farmakokinetikájának, hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a napi kétszeri adagolással összehasonlítva 19, HT-1-ben szenvedő beteg bevonásával. A napi egyszeri és napi kétszeri adagolás összehasonlításakor nem voltak klinikailag jelentős különbségek a nemkívánatos események vagy egyéb biztonságossági értékelések eredményeiben. A napi egyszeri adagolással végzett kezelési szakasz végén egy betegnél sem volt kimutatható szukcinil-aceton (SA) szint. A vizsgálat azt mutatja, hogy a napi egyszeri alkalmazás a betegek valamennyi korcsoportjában biztonságos és hatásos. A 20 kg alatti testtömegű betegek esetében ugyanakkor az adatok mennyisége korlátozott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hagyományos felszívódási, megoszlási, metabolizációs és kiválasztódási vizsgálatokat nem végeztek a nitizinnal. 10 egészséges férfi önkéntesben a nitizinin kapszula egyszeri dózisának (1 mg/ttkg) bevétele után a hatóanyag terminális felezési ideje (medián) 54 óra (tartomány: 39–86 óra) volt. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokat 207 főből álló, HT-1-ben szenvedő betegcsoporton végezték. A clearance 0,0956 l/ttkg/nap, a felezési idő 52,1 óra volt.

Azokban az *in vitro* vizsgálatokban, ahol emberi májmikroszómát és cDNS-expresszált P450 enzimet használtak, korlátozott CYP 3A4 mediált metabolizmust észleltek.

Egy 80 mg nitizint dinamikus egyensúlyi állapotban alkalmazó klinikai kölcsönhatási vizsgálat adatai alapján a nitizin a CYP 2C9 enzim segítségével metabolizálódó tolbutamid AUC_{∞} értékének 2,3-szoros emelkedését eredményezte, ami a CYP 2C9 enzim közepes gátlását jelenti. A nitizin klorzoxazon AUC_{∞} értékének kb. 30%-os csökkenését eredményezte, ami a CYP 2E1 enzim gyenge indukcióját jelenti. A nitizin nem gátolja a CYP 2D6 enzimet, mert a metoprolol AUC_{∞} értékét nem befolyásolta a nitizin adása. A furoszemid AUC_{∞} értéke 1,7-szeresére emelkedett, ami az OAT1/OAT3 gyenge gátlását jelenti (lásd 4.4 és 4.5 pontok).

Az *in vitro* vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a nitizin nem gátolja a CYP 1A2, 2C19 vagy 3A4 enzimek által mediált metabolizmust, és nem indukálja a CYP 1A2, 2B6 vagy 3A4/5 enzimeket. Nem várható, hogy a nitizin gátolná a P-gp, BCRP vagy OCT2 mediált transzportot. A nitizin klinikai környezetben előforduló plazmakoncentrációi mellett nem várható az OATP1B1, OATP1B3 mediált transzport gátlása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nitizin a klinikai dózistartományban egérben és nyúlban embrionális ill. magzati károsodást eredményezett. Nyúlban a nitizin az ajánlott maximális emberi adagnál (2 mg/ttkg/nap) 2,5-szer magasabb adag felett a dózis emelkedésével párhuzamosan fokozta a malformációk számát (köldöksérv, gastroschisis).

Az egéren végzett pre- és postnatalis vizsgálatok során az utódok életben maradásának és növekedésének statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték az elválasztási szakban az ajánlott maximális emberi adagnál 125-ször, ill. 25-ször nagyobb expozíció esetén. Ez az expozíció 5 mg/kg/nap adag felett az utód életben maradását negatív hatás irányába mutató trendnek megfelelően befolyásolta. Patkányokban az anyatejen keresztüli expozíció az utódoknál átlagos testtömegcsökkenést és szaruhártya sérüléseket eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok során mutagén hatást nem, de gyenge klasztogén aktivitást észleltek. *In vivo* genotoxicitásra nincs bizonyíték (egér mikronukleusz vizsgálat és egér máj UDS assay [unscheduled DNA synthesis assay – nem tervezett DNS-szintézis assay]). Egy transzgenikus egerekkel (TgrasH2) végzett 26 hetes karcinogenitási vizsgálatban a nitizin nem mutatott karcinogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulátöltet

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Kapszula héj

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Jelölő festék

fekete vas-oxid (E 172),

sellak,

propilénglikol

ammónium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A lejárató idő alatt a beteg egy egyszeri, (2 mg-os kapszula esetén) 2 hónapos vagy (5, 10 és 20 mg-os kapszula esetén) 3 hónapos időszakon keresztül tárolhatja a kapszulát legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten, ezután a gyógyszert meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 darab kapszulát tartalmazó, kis sűrűségű polietilénből készült biztonsági zárókupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén tartály. Egy csomag 1 tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. február 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújítás dátuma: 2010. január 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orfadin 4 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg nitizinon milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

A szuszpenzió milliliterenként az alábbiakat tartalmazza:

0,7 mg nátrium (0,03 mmol)

500 mg glicerin

1 mg nátrium-benzoát

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió.

Fehér, enyhén viszkózus, átlátszatlan szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes, 1-es típusú tyrosinaemiában (HT-1) szenvedő felnőtt és (bármilyen életkortartományú) gyermekgyógyászati betegek kezelése igazolt diagnózis esetén, korlátozott tirozin- és fenilalaninbevitel mellett.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A nitizinon-kezelést a HT-1 ben szenvedő betegek kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A betegség minden genotípusának terápiáját a lehető legkorábban meg kell kezdeni a teljes túlélési idő növelése és az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint májelégtelenség, májdaganat és vesebetegség. A nitizinon-kezeléssel együtt szükséges a csökkentett fenilalanin- és tirozintartalmú diéta alkalmazása, valamint a plazma aminosav szintjének monitorozása (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az ajánlott kezdő napi adag a gyermek és felnőtt populációban 1 mg/ttkg, szájon át alkalmazva. A nitizinon adagját egyénileg kell beállítani. Az adagot naponta egyszer javasolt alkalmazni. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegek vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

A dózis módosítása

A rendszeres monitorozás alatt figyelni kell a vizelet szukcinil-aceton szintjét, a májfunkciót és az alfa-foetoprotein szintet (lásd 4.4 pont). Ha a vizeletben a szukcinil-aceton a kezelés megkezdése után egy hónappal még mindig kimutatható, a nitizinon adagját napi 1,5 mg/ttkg-ra kell emelni. A biokémiai paraméterek vizsgálata alapján szükséges lehet a napi 2 mg/ttkg-os adag. Ez a maximális dózis minden beteg esetében.

Ha a biokémiai válasz megfelelő, a dózist csak a súlygyarapodásnak megfelelően kell módosítani.

Azonban a fenti vizsgálatok mellett a terápia elején, a napi kétszeri adagolásról napi egyszeri adagolásra történő áttéréskor, illetve az egészségi állapot romlása esetén tanácsos minden mérhető biokémiai paramétert (pl.: plazma szukcinilaceton-szint, a vizelet 5-aminolevulinsav (ALA) szintje illetve az erythrocyták porfobilinogén-szintáz aktivitása) szigorúbban ellenőrizni.

Speciális populációk

Nincsenek specifikus dózis javallatok az idős, illetve vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

A mg/ttkg-ban adott dózis ajánlások gyermekek és felnőttek esetén azonosak.

Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

Az alkalmazás módja

A szuszpenziót hígítás nélkül, szájfecskendővel, a beteg szájába kell beadni. A csomagolásban mellékelten megtalálható egy-egy 1, 3 és 5 ml-es szájfecskendő, amelyek az adag ml-ben történő kimérésére szolgálnak, a felírt adagolásnak megfelelően. A szájfecskendők sorrendben 0,01, 0,1 és 0,2 ml-es beosztással vannak ellátva. Az alábbi táblázat mutatja a dózis átváltását (mg/ml) a három különböző méretű szájfecskendőre vonatkozóan.

Dózisátváltó táblázat a három különböző méretű szájfecskendőre vonatkozóan:

1 ml-es szájfecskendő (0,01 ml-es beosztás)	Orfadin-adag	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44
	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

3 ml-es szájfecskendő (0,1 ml-es beosztás)	Orfadin-adag	
	mg	ml
	4,5	1,1
	5,0	1,3
	5,5	1,4
	6,0	1,5
	6,5	1,6
	7,0	1,8
	7,5	1,9
	8,0	2,0
	8,5	2,1
	9,0	2,3
	9,5	2,4
	10,0	2,5
	10,5	2,6
	11,0	2,8
	11,5	2,9
	12,0	3,0

5 ml-es szájfecskendő (0,2 ml-es beosztás)	Orfadin-adag	
	mg	ml
	13,0	3,2
	14,0	3,6
	15,0	3,8
	16,0	4,0
	17,0	4,2
	18,0	4,6
	19,0	4,8
	20,0	5,0

Fontos információk a használati utasításra vonatkozóan:

A szuszpenziót minden alkalmazás előtt erős rázás révén újra el kell oszlatni. Felrázás előtt a gyógyszer szilárd masszának tűnik, enyhén opálos felülúszóval. Az újbóli diszpergálást követően az adagot azonnal fel kell szívni és be kell adni.

Fontos, hogy gondosan kövessék az adag elkészítésével és beadásával kapcsolatban a 6.6 pontban részletezett utasításokat, így biztosítva a pontos adagolást.

Az egészségügyi szakembernek ajánlott felvilágosítani a beteget, vagy annak gondviselőjét a szájfecskendők használatának módjáról annak érdekében, hogy a megfelelő térfogat kerüljön beadásra, valamint arról, hogy a készítményből felírt mennyiség milliliterben van megadva.

Az Orfadin 2, 5, 10 és 20 mg-os kapszula formájában is kapható arra az esetre, ha ez tűnik alkalmasabbnak a beteg számára.

A belsőleges szuszpenziót ajánlatos étkezéskor bevenni, lásd 4.5 pont.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A szájfecskendőhöz nem csatlakoztatható tű, intravénás csővezeték, illetve semmilyen más, parentális alkalmazás céljára szolgáló eszköz.

Az Orfadin kizárólag orális alkalmazásra szolgál.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A szoptatás a nitizinnal kezelt anyák esetén tilos (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A plazmatirozinszintek monitorozása

A kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen, legalább évente egyszer ajánlott a szemétrezlámpával megvizsgálni. A nitizinon terápia során fellépő látási zavarokat haladék nélkül meg kell vizsgáltatni szemésszel. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg betartja a diétát és a plazma tirozinkoncentrációját mérni kell. Abban az esetben, ha a plazma tirozinszintje 500 mikromol/l fölé emelkedik, akkor szigorúbb tirozin- és fenilalanindiétát kell bevezetni. A plazma tirozin koncentrációjának csökkentése nem javasolt a nitizinon adagjának csökkentése vagy a kezelés elhagyása révén, mivel a metabolikus zavar a beteg egészségi állapotának romlásához vezethet.

A máj monitorozása

A májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell májfunkciós próbákkal és képkalkító vizsgálatokkal. A szérum alfa-foetoprotein koncentrációjának meghatározása szintén ajánlott. Az alfa-foetoproteinszint emelkedése a nem megfelelő kezelés jele lehet. Azoknál a betegeknél, akiknek magas az alfa-foetoprotein szintje illetve a májukban csomók észlelhetők, mindig figyelembe kell venni a rosszindulatú májbetegségek lehetőségét.

Vérlemezke- és fehérvérsejt-monitorozás

A vérlemezke- és fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, mivel a klinikai vizsgálatok során néhány esetben reverzibilis thrombocytopeniát és leukopeniát észleltek.

Kontrollvizsgálatokat hathavonta kell végezni; nemkívánatos események jelentkezése esetén javasolt a vizsgálatok közötti időtartamot lerövidíteni.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

A nitizinon mérsékelt CYP 2C9-gátló. Ezért a nitizinon-kezelés eredményeként az együttesen alkalmazott, elsődlegesen a CYP 2C9 segítségével metabolizálódó gyógyszerek plazma-koncentrációja megemelkedhet. A nitizinnal és egyidejűleg szűk terápiás ablakkal rendelkező, CYP 2C9 segítségével metabolizálódó gyógyszerekkel (pl. warfarinnal és fenitoinnal) is kezelt betegeket gondosan monitorozni kell. Ezen gyógyszerek esetében szükség lehet az adagolás módosítására. (lásd 4.5 pont).

Ismert hatású segédanyagok:

Glicerín

Milliliterenként 500 mg-ot tartalmaz. A belsőleges szuszpenzió 20 ml-es adagja (10 g glicerín) vagy annál több fejfájást, gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

Nátrium

Milliliterenként 0,7 mg-ot (0,03 mmol) tartalmaz.

Nátrium-benzoát

Milliliterenként 1 mg-ot tartalmaz. A benzoésav és sói által okozott bilirubin-szint emelkedés az albuminról való leszorítását követően fokozhatja a sárgaságot a koraszülött és az időse született, besárgult újszülötteknél, továbbá magisterus kialakulását okozhatja (a nem konjugált bilirubin lerakódik az agyszövetben). Ezért újszülött betegeknél nagyon fontos a bilirubin plazmaszintjének szoros ellenőrzése. A bilirubin-szintet a kezelés kezdete előtt meg kell mérni: amennyiben a vér bilirubin-szintje jelentősen emelkedett, különösen koraszülött betegeknél, akikenél olyan kockázati tényezők állnak fenn, mint például az acidózis és az alacsony albuminszint, az Orfadin kapszula megfelelően kimért adagjával végzett kezelés megfontolandó a belsőleges szuszpenzió helyett addig, amíg a nem konjugált bilirubin plazmaszintje normalizálódik.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A nitizint *in vitro* a CYP 3A4 enzim metabolizálja, emiatt a dózis módosítására lehet szükség enziminduktorokkal és enzimgátlókkal történő együttadás során.

Egy 80 mg nitizint dinamikus egyensúlyi állapotban alkalmazó klinikai kölcsönhatási vizsgálat adatai alapján a nitizint a CYP 2C9 enzim mérsékelt gátlója (tolbutamid AUC 2,3-szoros emelkedése), ezért a nitizint-kezelés az elsődlegesen a CYP 2C9 segítségével metabolizálódó gyógyszereknél plazmaszint-emelkedést okozhat (lásd 4.4 pont).

A nitizint a CYP 2E1 gyenge induktora (a klorzoxazon AUC 30%-os csökkenése) és az OAT1, valamint OAT3 gyenge gátlója (a furozemid AUC 1,7-szeres emelkedése), viszont a nitizint nem gátolja a CYP 2D6 enzimet (lásd 5.2 pont).

Az étkezés nem befolyásolja a nitizint belsőleges szuszpenzió biológiai hasznosulását, de az étkezés közben történő bevétel csökkenti a felszívódási sebességet, és ezáltal mérsékli a szérumkoncentráció ingadozásait az adagolások közötti időszakban. Ezért a belsőleges szuszpenziót ajánlatos étkezéskor bevenni, lásd 4.2 pont.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nitizint terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az Orfadin alkalmazása nem javallt a terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a nitizinnal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nitizint kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletes vizsgálatok során nem kívánt postnatalis hatások léptek fel olyan állatoknál, amelyeket nitizint tartalmú tejjel tápláltak. Ezért a nitizinnal kezelt anyák esetén a szoptatás tilos, mivel a csecsemőre gyakorolt nem kívánt hatás nem zárható ki (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a termékenység tekintetében a nitizint-kezelés során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Orfadin kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szemet érintő mellékhatások (lásd 4.8 pont) befolyásolhatják a látást. Ha a látás érintett, a beteg ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, amíg ez a hatás el nem múlik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Hatásmechanizmusának köszönhetően a nitizinin minden kezelt betegnél növeli a tirozinszintet. Ezért gyakoriak az emelkedett tirozinszinttel összefüggő szemészeti mellékhatások, mint például a kötőhártya-gyulladás, szaruhártyahomály, keratitis, fényérzékenység és szemfájdalom. Az egyéb gyakori mellékhatások a következők: thrombocytopenia, leukopenia és granulocytopenia. Exfoliativ dermatitis nem gyakran fordulhat elő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi, MedDRA szervrendszerenkénti és abszolút gyakoriság szerinti felsorolása egy klinikai vizsgálatból és a forgalomba hozatalt követő alkalmazásból származó adatokon alapul. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	Nem gyakori	Leukocytosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Kötőhártya-gyulladás, szaruhártyahomály, keratitis, fényérzékenység, szemfájdalom
	Nem gyakori	Szemhéjgyulladás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és	Nem gyakori	Exfoliativ dermatitis, erythemás bőrkiütés, viszketés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett tirozinszint

Kiválasztott mellékhatások leírása

A nitizinin-kezelés a tirozinszint emelkedéséhez vezet. Az emelkedett tirozinszint a szemmel összefüggő mellékhatásokkal, pl. szemlencsehomállyal és hyperkeratikus léziókkal társult. A tirozinban és fenilalaninban szegény táplálkozás a tirozinszint csökkentésével korlátozza az ezzel a típusú tyrosinaemiával járó toxicitást (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a granulocytopenia csak ritkán volt súlyos ($< 0,5 \times 10^9/l$) és nem járt együtt fertőzésekkel. A „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” MedDRA szervrendszert érintő mellékhatások a nitizinin-kezelés folytatása esetén elmúltak.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil főként a gyermekeken alapul, mert a nitizinin-kezelést az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) diagnosztizálása után azonnal meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó adatok alapján semmi nem utal arra, hogy a biztonságossági profil eltérő lenne a gyermekek különböző alcsoportjaiban, vagy a felnőtt betegeknél megfigyelt biztonságossági profiltól.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nitizinon véletlen lenyelése tirozinban és fenilalaninban nem korlátozott táplálkozású embereknél emelheti a tirozinszintet. A megemelkedett tirozinszint a szemre, a bőrre és az idegrendszerre toxikus hatású. Az ilyen jellegű tyrosinaemia toxikus hatása a tirozin- és fenilalaninbevitel étrendi megszorításával csökkenthető. A túlادagolás speciális kezeléséről nincsenek információk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatornára és az anyagcsereére ható, különböző gyógyszerek, ATC kód: A16A X04.

Hatásmechanizmus

Az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) a fumaril-aceto-acetát-hidroláz enzim hiányával jár, amely a tirozinbontó folyamatok végső lépésének enzime. A nitizinon a 4-hidroxifenil-piruvát-dioxigenáz kompetitív antagonistája, egy olyan enzimé, mely megelőzi a fumaril-aceto-acetát-hidrolázt a tirozinlebontó folyamatban. A HT-1-ben szenvedő betegekben a normális tirozinlebontás gátlásával a nitizinon megelőzi a toxikus intermedierek, maleil-aceto-acetát valamint fumaril-aceto-acetát felhalmozódását. A HT-1-ben szenvedő betegekben ezek az intermedierek toxikus metabolitokká, szukcinil-acetonná és szukcinil-aceto-acetáttá alakulnak át. A szukcinil-aceton gátolja a porfirinszintézist, mely az 5-aminolevulinsav felhalmozódásához vezet.

Farmakodinámiás hatások

A nitizinon-kezelés normális porfirinszintézist, ezáltal pedig normális erythrocyta porfobilinogén-szintáz aktivitást és a vizelet megfelelő 5-aminolevulinát koncentrációját eredményezi. Emellett csökkenti a szukcinil-aceton vizelettel történő kiválasztódását, növeli a plazma tirozin koncentrációját, valamint a fenolsavak vizelettel történő kiválasztódását. A klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a betegek több mint 90%-ánál normalizálódott a vizelet szukcinil-aceton tartalma a kezelés első hetében. A dózis megfelelő beállítása esetén a szukcinil-aceton nem mutatható ki a vizeletben vagy a plazmában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű, nem kontrollos volt. A vizsgálat során alkalmazott adagolási gyakoriság napi kétszeri adagolás volt. A 2, 4, illetve 6 éves nitizinon-kezelés utáni túlélési valószínűségeket az alábbi táblázat foglalja össze.

NTBC-vizsgálat (N=250)			
Életkor a kezelés kezdetén	2 év	4 év	6 év
≤ 2 hónap	93%	93%	93%
≤ 6 hónap	93%	93%	93%
> 6 hónap	96%	95%	95%
Összesítve	94%	94%	94%

Egy történelmi kontrollként alkalmazott vizsgálatból (van Spronsen et al., 1994.) származó adatok a következő túlélési valószínűségeket mutatták.

Életkor a tünetek kezdetén	1 év	2 év
< 2 hónap	38%	29%
> 2-6 hónap	74%	74%
> 6 hónap	96%	96%

Az adatok szerint a nitizinin-kezelés a májsejt daganat kifejlődésének kockázatát is csökkenti a csupán diétával kezelt betegekhez képest. Kiderült, hogy a kezelés korai elkezdése a májsejt carcinoma kialakulásának kockázatát tovább csökkenti.

A következő táblázat mutatja be annak valószínűségét, hogy a nitizon-kezelés alatt 2 évig, 4 évig, illetve 6 évig nem alakul ki májsejt carcinoma (*hepatocellularis carcinoma*, HCC) a kezelés megkezdésekor 24 hónapos vagy fiatalabb, illetve a kezelés megkezdésekor 24 hónaposnál idősebb betegeknél:

NTBC-vizsgálat (N=250)							
	A betegek száma				Annak valószínűsége, hogy nem alakul ki HCC (95%-os konfidencia-intervallum)		
	a vizsgálat kezdetén	2 év elteltével	4 év elteltével	6 év elteltével	2 év elteltével	4 év elteltével	6 év elteltével
Összes beteg	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Életkor a vizsgálat kezdetén ≤ 24 hónap	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Életkor a vizsgálat kezdetén > 24 hónap	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Egy HT-1-ben szenvedő, kizárólag étrendi megszorítással kezelt betegek bevonásával végzett nemzetközi felmérésben azt állapították meg, hogy az összes 2 éves és idősebb beteg 18%-ánál diagnosztizáltak HCC-t.

Végeztek egy vizsgálatot a napi egyszeri adagolás farmakokinetikájának, hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a napi kétszeri adagolással összehasonlítva 19, HT-1-ben szenvedő beteg bevonásával. A napi egyszeri és napi kétszeri adagolás összehasonlításakor nem voltak klinikailag jelentős különbségek a nemkívánatos események vagy egyéb biztonságossági értékelések eredményeiben. A napi egyszeri adagolással végzett kezelési szakasz végén egy betegnél sem volt kimutatható szukcinil-aceton (SA) szint. A vizsgálat azt mutatja, hogy a napi egyszeri alkalmazás a betegek valamennyi korcsoportjában biztonságos és hatásos. A 20 kg alatti testtömegű betegek esetében ugyanakkor az adatok mennyisége korlátozott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hagyományos felszívódási, megoszlási, metabolizációs és kiválasztódási vizsgálatokat nem végeztek a nitizinnal. 10 egészséges férfi önkéntesben a nitizinin kapszula egyszeri dózisának (1 mg/ttkg) bevétele után a hatóanyag terminális felezési ideje (medián) 54 óra (tartomány: 39–86 óra) volt. A

populációs farmakokinetikai vizsgálatokat 207 főből álló, HT-1-ben szenvedő betegcsoporton végezték. A clearance 0,0956 l/ttkg/nap, a felezési idő 52,1 óra volt.

Azokban az *in vitro* vizsgálatokban, ahol emberi májmikroszómát és cDNS-expresszált P450 enzimet használtak, korlátozott CYP 3A4 mediált metabolizmust észleltek.

Egy 80 mg nitizinont dinamikus egyensúlyi állapotban alkalmazó klinikai kölcsönhatási vizsgálat adatai alapján a nitizinson a CYP 2C9 enzim segítségével metabolizálódó tolbutamid AUC_{∞} értékének 2,3-szoros emelkedését eredményezte, ami a CYP 2C9 enzim közepes gátlását jelenti. A nitizinson klorzoxazon AUC_{∞} értékének kb. 30%-os csökkenését eredményezte, ami a CYP 2E1 enzim gyenge indukcióját jelenti. A nitizinson nem gátolja a CYP 2D6 enzimet, mert a metoprolol AUC_{∞} értékét nem befolyásolta a nitizinson adása. A furoszemid AUC_{∞} értéke 1,7-szeresére emelkedett, ami az OAT1/OAT3 gyenge gátlását jelenti (lásd 4.4 és 4.5 pontok).

Az *in vitro* vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a nitizinson nem gátolja a CYP 1A2, 2C19 vagy 3A4 enzimek által mediált metabolizmust, és nem indukálja a CYP 1A2, 2B6 vagy 3A4/5 enzimeket. Nem várható, hogy a nitizinson gátolná a P-gp, BCRP vagy OCT2 mediált transzportot. A nitizinson klinikai környezetben előforduló plazmakoncentrációi mellett nem várható az OATP1B1, OATP1B3 mediált transzport gátlása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nitizinson a klinikai dózistartományban egérben és nyúlban embrionális ill. magzati károsodást eredményezett. Nyúlban a nitizinson az ajánlott maximális emberi adagnál (2 mg/ttkg/nap) 2,5-szer magasabb adag felett a dózis emelkedésével párhuzamosan fokozta a malformációk számát (köldöksérv, gastroschisis).

Az egéren végzett pre- és postnatalis vizsgálatok során az utódok életben maradásának és növekedésének statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték az elválasztási szakban az ajánlott maximális emberi adagnál 125-ször, ill. 25-ször nagyobb expozíció esetén. Ez az expozíció 5 mg/kg/nap adag felett az utód életben maradását negatív hatás irányába mutató trendnek megfelelően befolyásolta. Patkányokban az anyatején keresztüli expozíció az utódoknál átlagos testtömegcsökkenést és szaruhártya sérüléseket eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok során mutagén hatást nem, de gyenge klasztogén aktivitást észleltek. In vivo genotoxicitásra nincs bizonyíték (egér mikronukleusz vizsgálat és egér máj UDS assay [unscheduled DNA synthesis assay – nem tervezett DNS-szintézis assay]). Egy transzgenikus egerekkel (TgrasH2) végzett 26 hetes karcinogénitási vizsgálatban a nitizinson nem mutatott karcinogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hidroxipropil-metilcellulóz
Glicerín
Poliszorbát 80
Nátrium-benzoát (E211)
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Eper aroma (mesterséges)
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Az első felbontást követően a használat közbeni stabilitás egy egyszeri, 2 hónapos időszak, legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten, ezután a gyógyszert meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Álló helyzetben tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 ml-es, barna (III-as típusú üvegből készült) üveg fehér, gyermekbiztonsági záras és hamisításbiztos HDPE csavaros kupakkal. Minden üveg 90 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz.

Egy dobozban egy üveg, egy LDPE üvegadapter és 3 polipropilén (PP) szájfecskendő (1 ml, 3 ml és 5 ml) van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

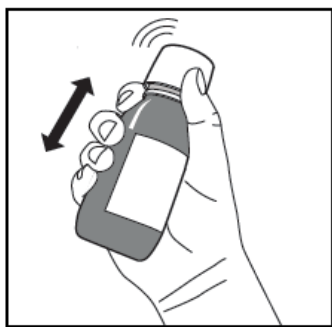
Minden használat előtt erős felrázás révén újra el kell oszlatni. Felrázás előtt a gyógyszer szilárd masszának tűnik, enyhén opálos felülúszóval.

Az újbóli diszpergálást követően az adagot azonnal fel kell szívni és be kell adni. Fontos, hogy gondosan kövessék az adag elkészítésével és beadásával kapcsolatban a 6.6 pontban részletezett utasításokat, így biztosítva a pontos adagolást.

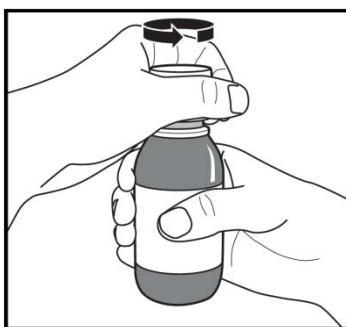
A felírt adag pontos kiméréséhez három szájfecskendő (1 ml, 3 ml és 5 ml) található a dobozban. Az egészségügyi szakembernek ajánlott felvilágosítani a beteget vagy annak gondviselőjét a szájfecskendők használatának módjáról annak érdekében, hogy a megfelelő térfogat kerüljön beadásra.

Új üveg első alkalommal történő előkészítése:

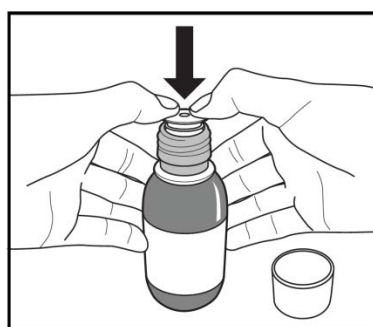
Az első adag bevétele előtt az üveget alaposan fel kell rázni, mert a hosszú tárolás alatt a részecskék szilárd üledéket képeznek az üveg alján.



A ábra



B ábra



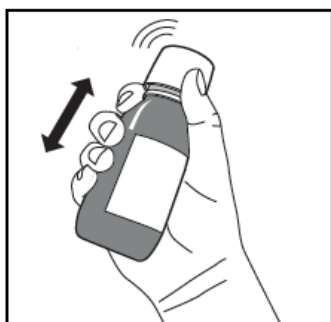
C ábra

1. Az üveget ki kell venni a hűtőszekrényből, és az üveg címkéjére fel kell írni, hogy mikor lett kivéve a hűtőszekrényből.

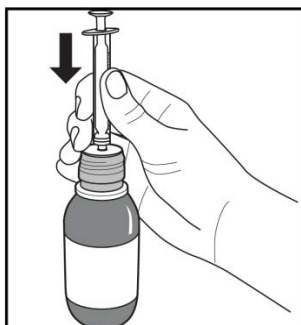
2. **Legalább 20 másodpercen át** erősen kell rázni az üveget, amíg az üveg fenekén lévő szilárd massa teljesen el nem oszlik (A ábra).
3. A gyermekbiztonsági záras, csavaros kupakot oly módon kell levenni, hogy határozottan le kell nyomni, majd el kell fordítani az óramutató járásával ellentétes irányban (B ábra).
4. A kinyitott üveget álló helyzetben egy asztalra kell helyezni és határozottan, ütközésig bele kell nyomni a műanyag adaptert az üveg nyakába (C ábra). Az üveget le kell zárni a gyermekbiztonsági csavaros kupakkal.

A további adagolások esetén lásd az alábbi utasításokat: „A gyógyszer adagolásának előkészítése”

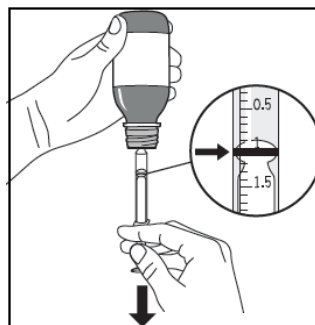
A gyógyszer adagolásának előkészítése



D ábra



E ábra



F ábra

1. **Legalább 5 másodpercen át** erősen kell rázni az üveget (D ábra).
2. Ezután a gyermekbiztonsági csavaros kupak eltávolításával rögtön ki kell nyitni az üveget.
3. Teljesen be kell tolni a szájfecskendő belsejében lévő dugattyút.
4. Az üveget álló helyzetben kell tartani, és a szájfecskendőt határozott mozdulattal kell bevezetni az üveg tetjén az adapter nyílásába (E ábra).
5. Óvatosan az aljával felfelé kell fordítani az üveget, miközben a szájfecskendő benne marad (F ábra).
6. A felírt adag (ml) felszívásához **lassan** lefelé kell húzni a dugattyút, egészen addig, amíg a fekete gyűrű felső széle pontosan az adagot jelző vonal szintjébe nem kerül (F ábra). Ha levegő látható a feltöltött szájfecskendőben, akkor vissza kell nyomni a dugattyút addig, amíg a levegőbuborékok távoznak. Ezután ismét lefelé kell húzni a dugattyút, amíg a fekete gyűrű felső széle pontosan az adagot jelző vonal szintjébe nem kerül.
7. Ismét vissza kell fordítani álló helyzetbe az üveget, és a szájfecskendőt le kell venni, óvatosan kicsavarva azt az üvegből.
8. Az adagot szájon keresztül, azonnal (hígítás nélkül) kell beadni annak érdekében, hogy ne alakuljon ki üledék a szájfecskendőben. A szájfecskendőt **lassan** kell kiüríteni, hogy a beteg lenyelhesse; a gyógyszer gyors befecskendezése fuldoklást okozhat.
9. Használat után vissza kell tenni a gyermekbiztonsági záras, csavaros kupakot. Az üvegadoptert nem kell eltávolítani.
10. Az üveg legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolandó.

Tisztítás

A szájfecskendőt **azonnal** meg kell tisztítani vízzel. Szét kell szedni a hengert és a dugattyút, és vízzel mindkettőt ki kell öblíteni. Le kell rázni a felesleges vizet, és hagyni kell a szétszedett szájfecskendőt megszáradni, majd össze kell szerelni a következő adagoláshoz.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/303/005

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. február 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújítás dátuma: 2010. január 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

2 mg, 5 mg, 10 mg és 20 mg kemény kapszula:

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

4 mg/ml belsőleges szuszpenzió:

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Orfadin 5 mg kemény kapszula
Orfadin 10 mg kemény kapszula
Orfadin 20 mg kemény kapszula
Nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg nitizinon kapszulánként.
5 mg nitizinon kapszulánként.
10 mg nitizinon kapszulánként.
20 mg nitizinon kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 darab kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉG

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Orfadin 5 mg kemény kapszula
Orfadin 10 mg kemény kapszula
Orfadin 20 mg kemény kapszula
Nitizinon
Szájon át történő alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

2 mg: Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert egyszeri, 2 hónapos időszakon keresztül tárolhatja legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten, ezután meg kell semmisíteni.
A hűtőből történő kivétel dátuma:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Hűtőszekrényben tárolandó. A gyógyszert egyszeri, 3 hónapos időszakon keresztül tárolhatja legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten, ezután meg kell semmisíteni.
A hűtőből történő kivétel dátuma:

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

7. A TARTALOM EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 darab kapszula

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orfadin 4 mg/ml belsőleges szuszpenzió
nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg nitizinon milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió
Egy 90 ml-es üveg, 1 üvegadapter, 3 szájfecskendő (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt gondosan olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Álló helyzetben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/303/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Orfadin 4 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orfadin 4 mg/ml belsőleges szuszpenzió
nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg nitizinon milliliterenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió
90 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt gondosan olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Álló helyzetben tárolandó.

A készítmény egyszeri, 2 hónapos időszakon keresztül tárolható, legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten, ezután a gyógyszert meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből történő kivétel dátuma:

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/303/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Orfadin 5 mg kemény kapszula
Orfadin 10 mg kemény kapszula
Orfadin 20 mg kemény kapszula
nitizinon

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Orfadin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Orfadin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Orfadin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Orfadin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Orfadin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Orfadin hatóanyaga a nitizinon. A gyógyszer egy ritka betegség, az úgynevezett örökletes 1-es típusú tirozinémia kezelésére javasolt felnőttek, serdülők és (bármilyen életkortartományú) gyermekek esetében.

A betegség következtében szervezete nem képes teljes mértékben lebontani a tirozin nevű aminosavat (az aminosavak a fehérjéink építőkövei), és káros anyagokat képez. Ezek az anyagok felhalmozódnak a szervezetében. Az Orfadin gátolja a tirozin lebomlását és a káros vegyületek keletkezését.

Speciális diétát kell alkalmaznia a gyógyszer szedése alatt, mert a tirozin bentmarad a szervezetében. Ennek a speciális diétának az alapja az alacsony tirozin- és fenilalanin (egy másik aminosav) -tartalom.

2. Tudnivalók az Orfadin szedése előtt

Ne szedje az Orfadin-t

- ha allergiás a nitizinonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

A gyógyszer szedése alatt ne szoptasson, lásd a „Terhesség és szoptatás” című pontot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Orfadin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A nitizinon-kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni fogja a szemét egy szemészorvos. Ha bepirosodik a szeme, vagy egyéb tüneteket észlel a szemén, azonnal

vizsgálta meg orvosával. A szemén észlelt tünetek (lásd 4. pont) a nem megfelelően betartott diéta jelei lehetnek.

A kezelés alatt a vérkép ellenőrzése szükséges annak érdekében, hogy az orvosa ellenőrizni tudja, hogy megfelelő-e a terápia és megbizonyosodjon arról, hogy nem léptek fel olyan mellékhatások, melyek vérképzőszervi zavarokat okozhatnak.

Máját rendszeres időközönként ellenőrizni fogják, mert a betegség hatással van rá.

Orvosa 6 havonta kell, hogy ellenőrizze. Amennyiben bármilyen mellékhatást tapasztal, rövidebb időtartamok javasoltak.

Egyéb gyógyszerek és az Orfadin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Orfadin befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, mint pl.:

- epilepszia elleni szerek (pl. fenitoin)
- véralvadást gátló szerek (pl. warfarin)

Az Orfadin egyidejű bevétele étellel

Amennyiben a kezelést étkezés közben kezdi el, akkor javasolt, hogy a kezelés teljes ideje alatt az étkezés közbeni bevételt folytassa.

Terhesség és szoptatás

A gyógyszer biztonságosságát nem vizsgálták terhes nőknél és szoptató anyákon. Ha gyermeket szeretne, kérjük, ezt közölje kezelőorvosával. Ha teherbe esik, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ennek a gyógyszernek a szedése alatt ne szoptasson, lásd a „Ne szedje az Orfadin-t” című pontot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor, amennyiben Ön a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg a normál látása vissza nem tér (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

3. Hogyan kell szedni az Orfadin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszeres kezelést a betegség (örökletes 1-es típusú tirozinémia) kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A készítmény ajánlott teljes napi adagja: 1 mg/tesztömeg-kilogramm szájon át alkalmazva.

Kezelőorvosa egyénileg fogja az adagját beállítani.

Az adagot naponta egyszer javasolt alkalmazni. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

Ha a kapszula lenyelése problémát okoz Önnek, akkor közvetlenül a bevétel előtt szétnyithatja a kapszulát, és a tartalmát kis mennyiségű vízben vagy tápszerben elkeverheti.

Ha az előírtnál több Orfadin-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Orfadin-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot, kérjük forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha idő előtt abbahagyja az Orfadin-kezelést

Ha az az érzése, hogy a gyógyszer nem hat megfelelően, forduljon kezelőorvosához. Az adagon ne változtasson, és ne hagyja abba a kezelést, csak ha azt kezelőorvosával már megbeszélte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben bármilyen, a szemét érintő mellékhatást észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához szemészeti vizsgálat céljából. A nitizinon-kezelés a tirozin vérszintjének megemelkedéséhez vezet, ami a szemmel összefüggő tüneteket okozhat. A magasabb tirozinszint okozta gyakori szemészeti tünetek (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek) a következők: szemgyulladás (kötőhártya-gyulladás), a szaruhártyában kialakuló homály vagy gyulladás (keratitisz), fényérzékenység (fotofóbia) és szemfájdalom. A szemhéj gyulladása (blefaritisz) nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Egyéb gyakori mellékhatások

- csökkent vércsejt- és fehérvérsejtszám (trombocitopénia és leukopénia), bizonyos típusú fehérvérsejtek hiánya (granulocitopénia).

Egyéb nem gyakori mellékhatások

- emelkedett fehérvérsejtszám (leukocitózis),
- viszketés (pruritusz), bőrgyulladás (exfoliatív dermatitisz), kiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Orfadin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és címkén feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszert egyszeri, (2 mg-os kapszula esetén) 2 hónapos vagy (5, 10 és 20 mg-os kapszula esetén) 3 hónapos időszakon keresztül tárolhatja legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten, ezután meg kell semmisíteni. Ne felejtse el ráírni a tartályra a hűtőből történő kivétel dátumát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás típusa és egyéb információk

Mit tartalmaz az Orfadin?

- A készítmény hatóanyaga a nitizinon.
Orfadin 2 mg: 2 mg nitizinont tartalmaz kapszulánként.
Orfadin 5 mg: 5 mg nitizinont tartalmaz kapszulánként.
Orfadin 10 mg: 10 mg nitizinont tartalmaz kapszulánként.
Orfadin 20 mg: 20 mg nitizinont tartalmaz kapszulánként.

- Egyéb összetevők:
Kapszulatöltet:
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő.
Kapszula héj:
Zselatin
titán-dioxid (E 171).
Jelölő festék:
vas-oxid (E 172)
sellak
propilén-glikol
ammónium-hidroxid

Milyen az Orfadin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A kapszula fehér, átlátszatlan kemény és zselatinból készült, melyre feketével rá van nyomtatva az „NTBC” jelzés és a hatáserősség, „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” vagy „20 mg”. A kapszulák fehér vagy törtfehér port tartalmaznak.

A kapszulák biztonsági zárókupakkal ellátott műanyag tartályba vannak csomagolva. Egy tartály 60 darab kapszulát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

A gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Orfadin 4 mg/ml belsőleges szuszpenzió nitizinon

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Orfadin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Orfadin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Orfadin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Orfadin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Orfadin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Orfadin hatóanyaga a nitizinon. Ez a gyógyszer egy ritka betegség, az úgynevezett örökletes 1-es típusú tirozinémia kezelésére javasolt felnőttek, serdülők és (bármilyen életkortartományú) gyermekek esetében.

A betegség következtében szervezete nem képes teljes mértékben lebontani a tirozin nevű aminosavat (az aminosavak a fehérjéink építőkövei), és káros anyagokat képez. Ezek az anyagok felhalmozódnak a szervezetében. Az Orfadin gátolja a tirozin lebomlását és a káros vegyületek keletkezését.

Speciális diétát kell alkalmaznia ezen gyógyszer szedése alatt, mert a tirozin bentmarad a szervezetében. Ennek a speciális diétának az alapja az alacsony tirozin- és fenilalanin (egy másik aminosav) -tartalom.

2. Tudnivalók az Orfadin szedése előtt

Ne szedje az Orfadin-t

- ha allergiás a nitizinonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

A gyógyszer szedése alatt ne szoptasson, lásd a „Terhesség és szoptatás” című pontot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Orfadin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A nitizinon-kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni fogja a szemét egy szemészorvos. Ha bepirosodik a szeme, vagy egyéb tüneteket észlel a szemén, azonnal vizsgáltsa meg orvosával. A szemén észlelt tünetek (lásd 4. pont) a nem megfelelően betartott diéta jelei lehetnek.

A kezelés alatt a vérkép ellenőrzése szükséges annak érdekében, hogy az orvosa ellenőrizni tudja, hogy megfelelő-e a terápia és megbizonyosodjon arról, hogy nem léptek fel olyan mellékhatások, melyek vérképzőszervi zavarokat okozhatnak.

Máját rendszeres időközönként ellenőrizni fogják, mert a betegség hatással van rá.

Orvosa 6 havonta kell, hogy ellenőrizze. Amennyiben bármilyen mellékhatást tapasztal, rövidebb időtartamok javasoltak.

Egyéb gyógyszerek és az Orfadin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Orfadin befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, mint pl.:

- epilepszia elleni szerek (pl. fenitoin)
- véralvadást gátló szerek (pl. warfarin)

Az Orfadin egyidejű bevétele étellel

A belsőleges szuszpenziót ajánlott étkezés közben bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ezen gyógyszer biztonságosságát nem vizsgálták terhes nőknél és szoptató anyákon. Ha gyermeket szeretne, kérjük, ezt közölje kezelőorvosával. Ha teherbe esik, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ennek a gyógyszernek a szedése alatt ne szoptasson, lásd a „Ne szedje az Orfadin-t” című pontot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor, amennyiben Ön a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg a normál látása vissza nem tér (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Az Orfadin nátriumot, glicerint és nátrium-benzoátot tartalmaz

Ez a gyógyszer milliliterenként 0,7 mg (0,03 mmol) nátriumot tartalmaz.

A belsőleges szuszpenzió 20 ml-es adagja (10 g glicerint) vagy nagyobb mennyisége fejfájást, gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A nátrium-benzoát koraszülött és idősebb szülött besárgult újszülötteknél fokozhatja a sárgaságot (a bőr és a szemek sárga elszíneződése), ami magisterusszá súlyosbodhat (a bilirubin agyszövetben való lerakódása következtében kialakuló agykárosodás). Az újszülött csecsemő vérének bilirubin-szintjét (amely anyag magas szintje a bőr sárgás elszíneződését okozza) szorosan követik majd. Ha ennek az anyagnak a szintje jelentősen magasabb annál, mint kellene, főleg az acidózis (a vér alacsony pH-értéke) és az alacsony albuminszint (a vérben található egyik fehérje) kockázatával rendelkező koraszülötteknél, akkor a belsőleges szuszpenzió alkalmazása helyett megfontolják az Orfadin kapszulával történő kezelést mindaddig, amíg a plazma bilirubin-szintje nem rendeződik.

3. Hogyan kell szedni az Orfadin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Gondosan kövesse az adag elkészítésével és beadásával kapcsolatos alábbi utasításokat, így biztosítva, hogy a helyes adag kerüljön beadásra.

Ezen gyógyszerrel való kezelést a betegség (örökletes 1-es típusú tirozinémia) kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A készítmény ajánlott teljes napi adagja: 1 mg/testtömeg-kilogramm szájon át alkalmazva.

Kezelőorvosa egyénileg fogja az adagját beállítani.

Az adagot naponta egyszer javasolt alkalmazni. Ugyanakkor a 20 kg alatti testtömegű betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat miatt ebben a betegpopulációban a napi teljes adag napi két részletre történő elosztása ajánlott.

A belsőleges szuszpenziót szájfecskendővel, közvetlenül a szájba, hígítás nélkül kell beadni.

Az Orfadin-t tilos befecskendezni. Ne csatlakoztasson tűt a fecskendőhöz.

Hogyan kell elkészíteni a beadandó adagot?

A kezelőorvosa által felírt adag a szuszpenzió **milliliterben (ml)** és nem milligrammban (mg) megadott mennyisége. Ennek oka az, hogy a szájfecskendő (amely arra szolgál, hogy a megfelelő adagot felszívja az üvegből) ml beosztással van ellátva. **Amennyiben receptjén a felírt adag milligrammban van megadva, kérjen tanácsot gyógyszerészétől vagy kezelőorvosától.**

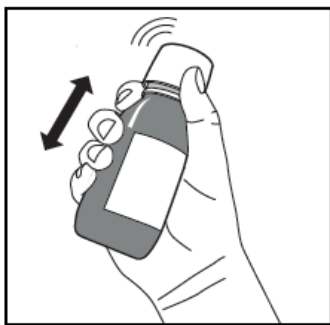
A doboz tartalma: a gyógyszert tartalmazó üveg kupakkal lezárva, egy üvegadapter és három szájfecskendő (1 ml, 3 ml és 5 ml). A gyógyszer alkalmazásához mindig e fecskendők egyikét használja.

- Az 1 ml-es szájfecskendő (a legkisebb szájfecskendő) beosztása 0,1 és 1 ml közötti, 0,01 ml-es köztes osztásokkal. Ez a legfeljebb 1 ml-es adagok mérésére szolgál.
- A 3 ml-es szájfecskendő (a közepes méretű szájfecskendő) beosztása 1 és 3 ml közötti, 0,1 ml-es köztes osztásokkal. Ez az 1-3 ml közötti adagok mérésére szolgál.
- Az 5 ml-es szájfecskendő (a legnagyobb szájfecskendő) beosztása 1 és 5 ml közötti, 0,2 ml-es köztes osztásokkal. Ez a 3 ml-nél nagyobb adagok mérésére szolgál.

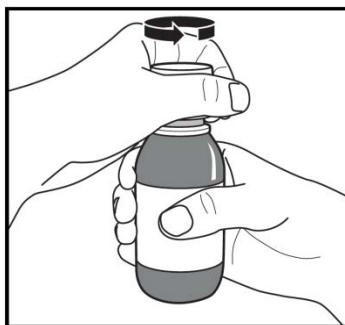
Fontos, hogy a gyógyszer beviteléhez a megfelelő szájfecskendőt használja. Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tájékoztatni fogja Önt arról, hogy Önnek melyik szájfecskendőt kell használnia a felírt adagtól függően.

Új üveg első alkalommal történő előkészítése:

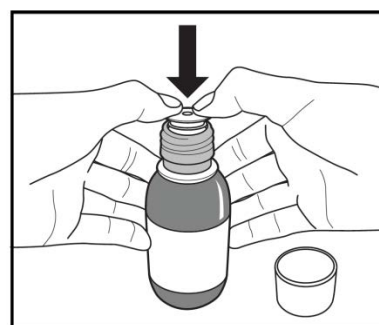
Az első adag bevétel előtt az üveget alaposan rázza fel, mert a hosszú tárolás alatt a részecskék szilárd masszát képeznek az üveg alján. Kövesse az alábbi utasításokat:



A ábra



B ábra

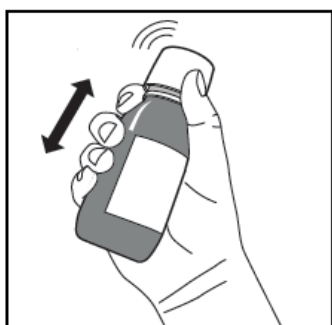


C ábra

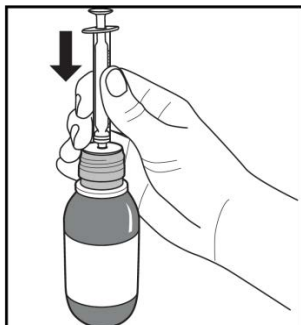
1. Vegye ki az üveget a hűtőszekrényből. Az üveg címkéjére írja fel, hogy mikor vette ki a hűtőszekrényből.
2. **Legalább 20 másodpercen át** erősen rázza fel az üveget, míg az üveg alján lévő szilárd üledék teljesen el nem oszlik (A ábra).
3. Vegye le a gyermekbiztonsági záras, csavaros kupakot oly módon, hogy határozottan lenyomja és elfordítja az óramutató járásával ellentétes irányban (B ábra).
4. A kinyitott üveget helyezze álló helyzetben egy asztalra. Határozottan nyomja bele ütközésig a műanyag adaptert az üveg nyakába (C ábra), és zárja le az üveget a gyermekbiztonsági záras, csavaros kupakkal.

A további adagolások esetén lásd az alábbi utasításokat: „A gyógyszer adagolásának előkészítése”.

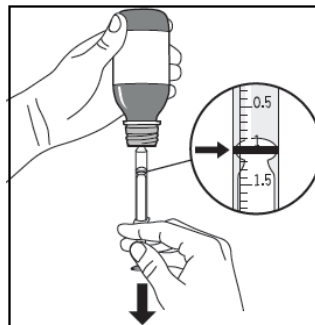
A gyógyszer adagolásának előkészítése



D ábra



E ábra



F ábra

1. **Legalább 5 másodpercen át** erősen rázza fel az üveget (D ábra).
2. Ezután rögtön nyissa ki az üveget a gyermekbiztonsági záras, csavaros kupak eltávolításával.
3. Teljesen tolja be a szájfecskendő dugattyúját.
4. Tartsa az üveget álló helyzetben és határozottan vezesse be a szájfecskendőt az adapter nyílásába az üveg tetején (E ábra).
5. Óvatosan fordítsa az üveget az aljával felfelé, miközben a szájfecskendő benne marad (F ábra).
6. A felírt adag (ml) felszívásához húzza a dugattyút **lassan** lefelé egészen addig, amíg a fekete gyűrű felső szélé pontosan az adagot jelző vonal szintjébe nem kerül (F ábra). Ha levegő látható a feltöltött szájfecskendőben, akkor nyomja vissza a dugattyút addig, amíg a levegőbuborékok távoznak. Ezután ismét húzza lefelé a dugattyút, amíg a fekete gyűrű felső szélé pontosan az adagot jelző vonal szintjébe nem kerül.
7. Ismét fordítsa vissza az üveget álló helyzetbe. Vegye le a szájfecskendőt úgy, hogy óvatosan kicsavarja azt az üvegből.
8. Az adagot azonnal (hígítás nélkül) be kell adni a szájba annak érdekében, hogy ne alakuljon ki üledék a szájfecskendőben. A szájfecskendőt **lassan** kell kiüríteni, hogy a beteg lenyelhesse; a gyógyszer gyors befecskendezése fuldoklást okozhat.
9. Használat után tegye vissza a gyermekbiztonsági záras, csavaros kupakot. Az üvegadaptert nem kell eltávolítani.
10. Az üveg szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tárolható.

Tisztítás:

A szájfecskendőt **azonnal** tisztítsa meg vízzel. Szedje szét a hengert és a dugattyút, majd mindkettőt öblítse ki vízzel. Rázza le a felesleges vizet, és hagyja a szétszedett szájfecskendőt megszáradni, majd szerelje össze a következő adagoláshoz.

Ha az előírtnál több Orfadin-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Orfadin-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot, kérjük forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha idő előtt abbahagyja az Orfadin-kezelést

Ha az az érzése, hogy a gyógyszer nem hat megfelelően, forduljon kezelőorvosához. Az adagon ne változtasson, és ne hagyja abba a kezelést, csak ha azt kezelőorvosával már megbeszélte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben bármilyen, a szemét érintő mellékhatást észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához szemészeti vizsgálat céljából. A nitizinon-kezelés a tirozin vérszintjének megemelkedéséhez vezet, ami a szemmel összefüggő tüneteket okozhat. A magasabb tirozinszint okozta gyakori szemészeti tünetek (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek) a következők: szemgyulladás (kötőhártya-gyulladás), a szaruhártyában kialakuló homály vagy gyulladás (keratitisz), fényérzékenység (fotofóbia) és szemfájdalom. A szemhéj gyulladása (blefaritisz) nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Egyéb gyakori mellékhatások

- csökkent vérelemzke- és fehérvérsejtszám (trombocitopénia és leukopénia), bizonyos típusú fehérvérsejtek hiánya (granulocitopénia).

Egyéb nem gyakori mellékhatások

- emelkedett fehérvérsejtszám (leukocitózis),
- viszketés (pruritusz), bőrgyulladás (exfoliatív dermatitisz), kiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Orfadin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és címkén feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az üveg álló helyzetben tárolandó.

Az első felbontást követően a gyógyszert egyszeri, 2 hónapos időszakon keresztül tárolhatja legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten, ezután meg kell semmisíteni.

Ne felejtse el ráírni a tartályra a hűtőből történő kivétel dátumát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás típusa és egyéb információk

Mit tartalmaz az Orfadin?

- A készítmény hatóanyaga a nitizinon. 4 mg nitizinont tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: hidroxipropil-metilcellulóz, glicerin (lásd 2. pont), poliszorbát 80, nátrium-benzoát (E211) (lásd 2. pont), citromsav-monohidrát, nátrium-citrát (lásd 2. pont), eper aroma (mesterséges) és tisztított víz.

Milyen az Orfadin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A belsőleges szuszpenzió fehér, kissé sűrű, átlátszatlan szuszpenzió. Az üveg felrázása előtt szilárd masszának tűnhet, enyhén opálos felülúszó réteggel. Fehér, gyermekbiztonsági záras, csavaros kupakkal ellátott 100 ml-es barna üvegben kerül forgalomba.

Minden üveg 90 ml szuszpenziót tartalmaz.

Minden dobozban egy üveg, egy üvegadapter és három szájfecskendő van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

A gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (<http://www.ema.europa.eu>) található.