

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Orfadin 2 mg hörð hylki
Orfadin 5 mg hörð hylki
Orfadin 10 mg hörð hylki
Orfadin 20 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 2 mg nitisínón.
Hvert hylki inniheldur 5 mg nitisínón.
Hvert hylki inniheldur 10 mg nitisínón.
Hvert hylki inniheldur 20 mg nitisínón.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.
Hvít/ógegnsæ hylki (6x16 mm) áletruð „NTBC 2mg” með svörtum stöfum.
Hvít/ógegnsæ hylki (6x16 mm) áletruð „NTBC 5mg” með svörtum stöfum.
Hvít/ógegnsæ hylki (6x16 mm) áletruð „NTBC 10mg” með svörtum stöfum.
Hvít/ógegnsæ hylki (6x16 mm) áletruð „NTBC 20mg” með svörtum stöfum.
Í hylkjunum er beinhvítt, næstum hvítt, duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að meðhöndla fullorðna sjúklinga og börn (af öllum aldurshópum) með staðfesta sjúkdómsgreiningu á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1), samhliða því að týrósín og fenýlalanín er takmarkað í fæðu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem reynslu hefur af meðferð HT-1 sjúklinga skal hefja og hafa umsjón með meðferð með nitisínóni.

Skammtar

Meðferð við öllum arfgerðum sjúkdómsins skal hefja eins fljótt og auðið er til að lengja lifun og forðast fylgikvilla á borð við lifrabílun, krabbamein í lifur og nýrnasjúkdóma. Samhliða meðferð með nitisínóni þarf að gæta þess að fæðan sem neytt er sé snauð af fenýlalaníni og týrósíni og fylgja skal því eftir með mælingum á amínósýrum í plasma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Í upphafi er ráðlagður dagskammtur til inntöku fyrir börn og fullorðna 1 mg/kg líkamsþyngdar. Aðlaga ber skammtinn af nitisínóni einstaklingsbundið. Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Skammtaæðlögun

Við reglulegt eftirlit er rétt að fylgjast með súkkínýlasetóni í þvagi, mæligildum úr lifrarprófum og alfa-fetópróteingildum (sjá kafla 4.4). Ef súkkínýlasetón í þvagi greinist ennþá mánuði eftir að meðferð með nitisínóni hefst, skal auka skammtinn af nitisínóni í 1,5 mg/kg líkamsþyngdar/dag. Nauðsynlegt

kann að reynast að nota skammt sem nemur 2 mg/kg líkamspyngdar/dag á grundvelli mats á öllum lífefnafræðilegum breytum. Líta skal á þann skammt sem hámarksskammt fyrir alla sjúklinga. Ef lífefnafræðileg svörun er fullnægjandi ber einungis að aðlaga skammtinn í samræmi við aukningu á líkamspyngd.

Meðan verið er að hefja meðferð, þegar skipt er úr skömmtun tvisvar á dag yfir í einu sinni á dag eða ef versnun verður, getur, auk frammanfndra prófa, þurft að fylgjast nánar með öllum aðgengilegum lífefnafræðilegum breytum (þ.e. súkkínýlasetóni í plasma, 5-amínólevúlínati (ALA) í þvagi og virkni porfóbílínógen (PBG)-sýntasa í rauðkornum).

Sérstakir sjúklingahópar

Það eru engar sérstakar ráðleggingar handa öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Ráðlagður skammtur í mg/kg líkamspyngdar er sá sami fyrir börn og fullorðna.

Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamspyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Lyfjagjöf

Opna má hylkið og blanda innihaldinu við lítið magn vatns eða fljótandi fæðu rétt fyrir neyslu.

Orfadin fæst einnig sem 4 mg/ml mixtúra, dreifa fyrir börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki.

Ef meðferð með nitisínóni er hafin með mat er ráðlagt að það sé gert að fastri venju, sjá kafla 4.5.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Mæður sem fá nitisínón mega ekki hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.6 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með styrk týrósíns í plasma

Mælt er með að augu séu skoðuð með raufljósi áður en meðferð með nitisínóni er hafin og síðan reglulega, a.m.k. einu sinni á ári. Ef fram koma sjónvandamál hjá sjúklingi meðan á meðferð með nitisínóni stendur ber tafarlaust að láta augnlækni skoða hann. Staðfesta skal hvort sjúklingurinn fylgi ráðlögðu mataræði og mæla skal styrk týrósíns í plasma. Taka skal upp mataræði með enn frekari takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni ef týrósingildi í plasma er yfir 500 míkromólum/l. Ekki er mælt með því að lækka styrk týrósíns í plasma með því að minnka eða hætta notkun nitisínóns, því að umbrotsgallinn getur valdið því að klínískt ástand sjúklingsins versni.

Eftirlit með lifur

Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi með lifrarprófum og lifrarmyndatöku. Einnig er mælt með því að fylgjast með styrk alfa-fetópróteins í sermi. Aukning á styrk alfa-fetópróteins í sermi getur verið teikn um ófullnægjandi meðferð. Ef í ljós kemur að alfa-fetóprótein er að aukast eða teikn eru um hnúta í lifur hjá sjúklingum ber ávallt að meta hvort um illkynja vöxt sé að ræða í lifur.

Eftirlit með blóðflögum og hvítum blóðkornum

Mælt er með að fylgst sé reglulega með fjölda blóðflagna og hvítra blóðkorna, þar sem nokkur tilvik um afturkræfa blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð komu í ljós meðan á klínísku mati stóð.

Heimsóknir til eftirlits skulu fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Samhliða notkun með öðrum lyfjum

Nitísínón er í meðallagi öflugur CYP 2C9-hemill. Því getur meðferð með nitísínóni valdið aukinni plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP 2C9. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum sem hafa fengið nitísínón og fá samhliða lyf með þröngan meðferðarstuðul sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2C9, svo sem warfarín og fenýtóín. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta þeirra lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nitísínón umbrotnar *in vitro* af CYP 3A4 og því kann að vera þörf á að aðlaga skammta þegar nitísínón er gefið samhliða lyfjum sem hemla eða virkja það ensím.

Á grundvelli upplýsinga úr klínískri rannsókn á milliverkunum þar sem 80 mg af nitísínóni voru gefin við stöðugt ástand er nitísínón í meðallagi öflugur CYP 2C9-hemill (2,3-föld hækkun á AUC gildi tólbútamíðs) og þess vegna getur meðferð með nitísínóni hugsanlega aukið plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP 2C9 (sjá kafla 4.4).

Nitísínón er veikur virkir CYP 2E1 (30% lækkun á AUC gildi klórsoxasóns) og veikur hemill OAT1 og OAT3 (1,7-föld hækkun á AUC gildi fúrósemíðs), en nitísínón hamlaði hins vegar ekki CYP 2D6 (sjá kafla 5.2).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega á milliverkunum við mat með Orfadin hörðum hylkjum. Hins vegar hefur nitísínón verið gefið með mat meðan verið var að afla upplýsinga um virkni og öryggi. Ef meðferð með nitísínóni í Orfadin hörðum hylkjum er hafin með mat er ráðlagt að það sé gert að fastri venju, sjá kafla 4.2.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknir um notkun nitísínóns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Orfadin á meðgöngu nema meðferð með nitísínóni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nitísínón skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarrannsóknnum hafa komið fram aukaverkanir eftir got vegna útsetningar fyrir nitísínóni í mjólk. Mæður sem fá nitísínón mega því ekki hafa barn á brjósti vegna þess að ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á áhrifum nitísínóns á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Orfadin hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir sem tengjast augum (sjá kafla 4.8) geta haft áhrif á sjónina. Ef sjónin hefur orðið fyrir áhrifum ætti sjúklingurinn ekki aka eða nota vélar þar til áhrifin hafa liðið hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Vegna verkunarmáta síns hækkar nitísínón týrósingildi hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með nitísínóni. Aukaverkanir tengdar augum, svo sem tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni og augnverkur, sem tengjast hækkuðum týrósingildum eru því algengar. Aðrar algengar aukaverkanir eru blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð og kynningafæð. Skinnflagningsbólga er sjaldgæfari.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma hér á eftir eru skráðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og heildartíðni og eru byggðar á upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkun	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningafæð
	Sjaldgæfar	Hvítfrumnafjölgun
Augu	Algengar	Tárubólga, ógegnsæi glæru, glærubólga, ljósfælni, augnverkur
	Sjaldgæfar	Hvarmaþroti
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Skinnflagningsbólga, roðaðpotsútbrot, kláði
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkuð týrósingildi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðferð með nitisínóni leiðir til hækkaðra týrósingilda. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd aukaverkunum frá augum, eins og ógegnsæi glæru og herslisvefsmyndun. Takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra með því að lækka týrósingildi (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum var kyrningafæð aðeins alvarleg í sjaldgæfum tilvikum ($< 0,5 \times 10^9/l$) og tengdist ekki sýkingum. Áframhaldandi meðferð með nitisínóni dró úr aukaverkunum sem höfðu áhrif á blóð og eitla samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni.

Börn

Upplýsingar um öryggi lyfsins eru að mestu leyti byggðar á börnum, þar sem hefja skal meðferð eins fljótt og greining á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) liggur fyrir. Upplýsingar úr klínískri rannsókn og eftir markaðssetningu benda ekki til þess að öryggi lyfsins sé ólíkt hjá mismunandi undirhópum barna eða frábrugðið öryggi lyfsins hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef einstaklingar sem ástunda eðlilegt mataræði, án takmörkunar á týrósíni og fenýlalaníni, neyta nitisínóns af vangá hljóttast af því hækkuð týrósingildi. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd eiturverkunum á augu, húð og taugakerfi. Takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra. Engar upplýsingar liggja fyrir um sértæka meðferð við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf. Ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16A X04.

Verkunarháttur

Hinn lífefnafræðilegi galli sem einkennir arfgengan týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) felst í skorti á fúmarýlasetóasetat hýdrólýasa, sem er lokaensímið í niðurbroti týrósíns. Nitisínón er samkeppnishemill við 4-hýdroxyfenylyprúvat díoxýgenasa, ensím sem kemur næst á undan fúmarýlasetóasetat hýdrólasa í niðurbroti týrósíns. Með því að hamla eðlilegu niðurbroti týrósíns hjá sjúklingum með HT-1 kemur nitisínón í veg fyrir uppsöfnun hinna eitruðu milliefna, maleylasetóasetats og fúmarýlasetóasetats. Hjá sjúklingum með HT-1 breytast þessi milliefni í hin eitruðu umbrotsefni, súkkínýlasetón og súkkínýlasetóasetat. Súkkínýlasetón hamlar efnasmíðaferli porfýríns, sem veldur uppsöfnun 5-amínólevúlínats.

Lyfhrif

Meðferð með nitisínóni veldur því að umbrot porfýríns færast í eðlilegt horf þannig að virkni porfóbílínógen-sýntasa í rauðkornum verður eðlileg og 5-amínólevúlínats í þvagi sömuleiðis, útskilnaður súkkínýlasetóns í þvagi minnkar, styrkur týrósíns í plasma eykst og útskilnaður fenólínsýru í þvagi eykst. Upplýsingar sem liggja fyrir úr meðferðarrannsókn benda til þess að hjá yfir 90% sjúklinga hafi súkkínýlasetón í þvagi færst í eðlilegt horf á fyrstu viku meðferðar. Súkkínýlasetón ætti ekki að greinast í þvagi eða plasma þegar skammtur nitisínóns hefur verið aðlagður eins og best verður á kosið.

Verkun og öryggi

Klíníska rannsóknin var opin og án samanburðar. Skömmtunartíðnin í rannsókninni var tvisvar á dag. Lífslíkur eftir 2, 4 og 6 ára meðferð með nitisínóni eru teknar saman í töflunni hér að neðan.

NTBC rannsókn (N=250)			
Aldur við upphaf meðferðar	2 ár	4 ár	6 ár
≤ 2 mánuðir	93%	93%	93%
≤ 6 mánuðir	93%	93%	93%
> 6 mánuðir	96%	95%	95%
Í heild	94%	94%	94%

Gögn úr rannsókn sem var notuð til samanburðar (van Spronsen et al., 1994) sýndu fram á eftirfarandi lífslíkur.

Aldur við upphaf einkenna	1 ár	2 ár
< 2 mánuðir	38%	29%
> 2-6 mánuðir	74%	74%
> 6 mánuðir	96%	96%

Meðferð með nitisínóni reyndist einnig minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein samanborið við sögulegar upplýsingar um meðferð með takmörkunum í mataræði eingöngu. Þegar meðferð var hafin snemma reyndist það enn minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein.

Líkur á því að ekkert lifrarfrumkrabbamein kæmi fram eftir 2, 4 og 6 ár við meðferð með nitisínóni, hjá sjúklingum sem voru á aldrinum 24 mánaða eða yngri við upphaf meðferðar og hjá þeim sem voru eldri en 24 mánaða við upphaf meðferðar, koma fram í eftirfarandi töflu:

NTBC rannsókn (N=250)							
	Fjöldi sjúklinga				Líkur á engu lifrarfrumkrabbameini (95% öryggisbil)		
	við upphaf	eftir 2 ár	eftir 4 ár	eftir 6 ár	eftir 2 ár	eftir 4 ár	eftir 6 ár
Allir sjúklingar	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Aldur við upphaf ≤24 mánuðir	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Aldur við upphaf >24 mánuðir	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Í alþjóðlegri könnun á sjúklingum með HT-1 í meðferð með takmörkunum á mataræði eingöngu kom í ljós að lifrarfrumkrabbamein hafði greinst hjá 18% sjúklinga á aldrinum 2 ára og eldri.

Rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf, verkun og öryggi skömmtunar einu sinni á dag samanborið við skömmtun tvisvar á dag hjá 19 sjúklingum með HT-1. Enginn klínískt marktækur munur var á aukaverkunum eða öðru öryggismati á milli skömmtunar einu sinni eða tvisvar á dag. Enginn sjúklingur sýndi greinanleg súkkínýlasetóngildi í lok meðferðar með skömmtun einu sinni á dag. Rannsóknin gefur til kynna að gjöf einu sinni á dag sé örugg og áhrifarík fyrir sjúklinga á öllum aldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg.

5.2 Lyfjahvörf

Engar rannsóknir hafa farið fram sérstaklega til að kanna frásog, dreifingu, umbrot og brotthvarf nitisínóns. Hjá 10 heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum var lokahelmingunartími (miðgildi) nitisínóns í plasma 54 klst. (á bilinu 39 til 86 klst.) eftir að gefinn hafði verið stakur skammtur af nitisínón hylkjum (1 mg/kg líkamsþyngdar). Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur verið framkvæmd hjá 207 einstaklinga hópi HT-1 sjúklinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að úthreinsun væri 0,0956 l/kg líkamsþyngdar/dag og helmingunartími 52,1 klst.

Rannsóknir *in vitro* þar sem notuð voru frymisnet úr mannalifrum og cDNA-tjáð P450 ensím hafa sýnt takmarkað CYP 3A4-miðlað umbrot.

Á grundvelli upplýsinga úr klínískri rannsókn á milliverkunum þar sem 80 mg af nitisínóni voru gefin við stöðugt ástand olli nitisínón 2,3-faldri aukningu AUC_{∞} hjá CYP 2C9 hvarfefninu tólbútamíði, sem gefur til kynna í meðallagi mikla hemlun CYP 2C9. Nitisínón olli u.þ.b. 30% lækkun á AUC_{∞} klórsoxasóns, sem gaf til kynna veika virkjun CYP 2E1. Nitisínón hamlar ekki CYP 2D6 því AUC_{∞} metoprólóls varð ekki fyrir áhrifum af gjöf nitisínóns. AUC_{∞} fúrósemíðs jókst 1,7-falt, sem gaf til kynna veika hemlun OAT1/OAT3 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Á grundvelli rannsókna *in vitro* er ekki búist við að nitisínón hamli umbrotum sem verða fyrir milligöngu CYP 1A2, 2C19 eða 3A4 eða virki CYP 1A2, 2B6 eða 3A4/5. Ekki er búist við að nitisínón hamli flutningi sem verður fyrir milligöngu P-gp, BCRP eða OCT2. Ekki er búist við að sú þéttni nitisínóns í plasma sem næst við klínískar aðstæður hamli flutningi sem verður fyrir milligöngu OATP1B1 eða OATP1B3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Nítisínón hefur reynt hafa eiturvekanir á fósturvísi/fóstur hjá músum og kanínum þegar notaðar eru skammtastærðir sem eru sambærilegar og við klínískar aðstæður. Hjá kanínum framkallaði nítisínón skammtaháða aukningu á vansköpunum (naflahauli og kviðsliti) allt frá skömmtum sem voru 2,5-falt hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (2 mg/kg/dag).

Rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá músum sýndi tölfraðilega marktæka minnkun á lifun unga á fráfærutíma við 125-falt hærri útsetningargildi og minnkun á vexti unga við 25-falt hærri útsetningargildi en þann hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn, en tilhneigingar til neikvæðra áhrifa á lifun unga gætti frá skammtastærðinni 5 mg/kg/dag. Hjá rottum olli útsetning við neyslu mjólkur minnkaðri meðalþyngd unga og vefskemmdum í glæru.

Lyfið reyndist ekki hafa nein stökkbreytandi áhrif, en væg litningasundrandi áhrif í rannsóknum *in vitro*. Engar vísbendingar eru um eiturvekanir á erfðaeftni *in vivo* (smákjarnapróf hjá músum og (unscheduled DNA synthesis) próf á músarlifrum). Nítisínón reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá genskeyttum músum (TgrasH2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Sterkja, forhleypt (maís)

Hylkishúð

gelatín

títan tvíoxíð (E 171)

Áletrun

svart járnoxíð (E 172)

shellak

própýlen glýkól

ammóníum hýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Innan geymsluþolstímans má sjúklingurinn geyma hylkin í eitt 2 mánaða tímabil (fyrir 2 mg hylki) eða 3 mánuði (fyrir 5 mg, 10 mg og 20 mg hylki) við hitastig sem ekki fer yfir 25°C, en eftir það verður að farga því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

6.5 Gerð fláts og innihald

Eðlisþungt glas úr pólýetýleni með innsigliðu eðlisléttu loki úr pólýetýleni. Inniheldur 60 hylki. Hver pakking inniheldur 1 glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. febrúar 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. janúar 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Orfadin 4 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml inniheldur 4 mg nitisínón.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml inniheldur:

natríum 0,7 mg (0,03 mmól)

glýseról 500 mg

natríum bensóat 1 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Hvít, örlítið seigfljótandi ógegnsæ mixtúra, dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að meðhöndla fullorðna sjúklinga og börn (af öllum aldurshópum) með staðfesta sjúkdómsgreiningu á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1), samhliða því að týrósín og fenýlalanín er takmarkað í fæðu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem reynslu hefur af meðferð HT-1 sjúklinga skal hefja og hafa umsjón með meðferð með nitisínóni.

Skammtar

Meðferð við öllum arfgerðum sjúkdómsins skal hefja eins fljótt og auðið er til að lengja lifun og forðast fylgikvilla á borð við lifrabilun, krabbamein í lifur og nýrnasjúkdóma. Samhliða meðferð með nitisínóni þarf að gæta þess að fæðan sem neytt er sé snauð af fenýlalaníni og týrósíni og fylgja skal því eftir með mælingum á amínósýrum í plasma (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Í upphafi er ráðlagður dagskammtur til inntöku fyrir börn og fullorðna 1 mg/kg líkamsþyngdar. Aðlaga ber skammtinn af nitisínóni einstaklingsbundið. Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Skammtaaðlögun

Við reglulegt eftirlit er rétt að fylgjast með súkkínýlasetóni í þvagi, mæligildum úr lifrarprófum og alfa-fetópróteingildum (sjá kafla 4.4). Ef súkkínýlasetón í þvagi greinist ennþá mánuði eftir að meðferð með nitisínóni hefst, skal auka skammtinn af nitisínóni í 1,5 mg/kg líkamsþyngdar/dag. Nauðsynlegt kann að reynast að nota skammt sem nemur 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag á grundvelli mats á öllum lífefnafræðilegum breytum. Líta skal á þann skammt sem hámarksskammt fyrir alla sjúklinga.

Ef lífefnafræðileg svörun er fullnægjandi ber einungis að aðlaga skammtinn í samræmi við aukningu á líkamspýngd.

Meðan verið er að hefja meðferð, þegar skipt er úr skömmtun tvisvar á dag yfir í einu sinni á dag eða ef versnun verður, getur, auk frammanefndra prófa, þurft að fylgjast nánar með öllum aðgengilegum lífefnafræðilegum breytum (þ.e. súkkínýlasetóni í plasma, 5-amínólevúlínati (ALA) í þvagi og virkni porfóbílínógen (PBG)-sýntasa í rauðkornum).

Sérstakir sjúklingahópar

Það eru engar sérstakar ráðleggingar handa öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Ráðlagður skammtur í mg/kg líkamspýngdar er sá sami fyrir börn og fullorðna.

Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamspýngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Lyfjagjöf

Mixtúran, dreifan er gefin óþynnt í munn sjúklingsins með inntökusprautu. 1 ml, 3 ml og 5 ml inntökusprautur fylgja með í þakningunni til að mæla skammtinn í ml samkvæmt ávísuðum skammti. Inntökusprauturnar eru kvarðaðar með 0,01 ml; 0,1 ml og 0,2 ml skrefum, í þeirri röð. Taflan hér fyrir neðan sýnir hvernig umreikna skal skammta (mg/ml) fyrir hverja af þremur stærðum af inntökusprautu.

Töflur til að umreikna skammta fyrir hverja af þremur stærðum af inntökusprautu:

1-ml inntökusprauta (0,01 ml kvörðun)	Skammtur Orfadin		3-ml inntökusprauta (0,1 ml kvörðun)	Skammtur Orfadin		5-ml inntökusprauta (0,2 ml kvörðun)	Skammtur Orfadin	
	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			

Mikilvægar upplýsingar varðandi notendaleiðbeiningar:

Nauðsynlegt er að hrista lyfið kröftuglega upp fyrir hverja notkun. Áður en lyfið er hrist upp kann það að koma fyrir sem fastur klumpur með örlítið óþallýsandi floti.

Draga skal upp skammtinn og gefa hann tafarlaust eftir að lyfið hefur verið hrist upp. Mikilvægt er að fylgja vandlega leiðbeiningum sem koma fram í kafla 6.6 hvað varðar blöndun og gjöf skammts til þess að tryggja rétta skömmtun.

Mælt er með því að heilbrigðisstarfsmaður sýni sjúklingnum eða umönnunaraðila hvernig nota skuli inntökusprauturnar til að tryggja að rétt magn sé gefið og að skammtinum sé ávísað í ml.

Orfadin er einnig fáanlegt sem 2 mg, 5 mg, 10 g og 20 mg hylki, ef slíkt er talið henta sjúklingi betur.

Mælt er með því að mixtúran, dreifan sé tekin með mat, sjá kafla 4.5.

Varúðarráðstafanir sem skal viðhafa áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Nál, slanga í bláæð eða annar búnaður til lyfjagjafar í bláæð á ekki að vera tengdur inntökusprautunni. Orfadin er aðeins til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Mæður sem fá nitisínón mega ekki hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.6 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með styrk týrósíns í plasma

Mælt er með að augu séu skoðuð með raufljósi áður en meðferð með nitisínóni er hafin og síðan reglulega, a.m.k. einu sinni á ári. Ef fram koma sjónvandamál hjá sjúklingi meðan á meðferð með nitisínóni stendur ber tafarlaust að láta augnlækni skoða hann. Staðfesta skal hvort sjúklingurinn fylgi ráðlögðu mataræði og mæla skal styrk týrósíns í plasma. Taka skal upp mataræði með enn frekari takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni ef týrósingildi í plasma er yfir 500 míkromólum/l. Ekki er mælt með því að lækka styrk týrósíns í plasma með því að minnka eða hætta notkun nitisínóns, því að umbrotsgallinn getur valdið því að klínískt ástand sjúklingsins versni.

Eftirlit með lifur

Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi með lifrarprófum og lifrarmyndatöku. Einnig er mælt með því að fylgjast með styrk alfa-fetópróteins í sermi. Aukning á styrk alfa-fetópróteins í sermi getur verið teikn um ófullnægjandi meðferð. Ef í ljós kemur að alfa-fetóprótein er að aukast eða teikn eru um hnúta í lifur hjá sjúklingum ber ávallt að meta hvort um illkynja vöxt sé að ræða í lifur.

Eftirlit með blóðflögum og hvítum blóðkornum

Mælt er með að fylgst sé reglulega með fjölda blóðflagna og hvíttra blóðkorna, þar sem nokkur tilvik um afturkræfa blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð komu í ljós meðan á klínísku mati stóð.

Heimsóknir til eftirlits skulu fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Samhliða notkun með öðrum lyfjum

Nitisínón er í meðallagi öflugur CYP 2C9-hemill. Því getur meðferð með nitisínóni valdið aukinni plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP 2C9. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum sem hafa fengið nitisínón og fá samhliða lyf með þröngan meðferðarstuðul sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2C9, svo sem warfarín og fenýtóín. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta þeirra lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Glýseról

Hver ml inniheldur 500 mg. 20 ml skammtur af mixtúru, dreifu (10 g af glýseróli) eða meira getur valdið höfuðverk, magaóþægindum og niðurgangi.

Natríum

Hver ml inniheldur 0,7 mg (0,03 mmól).

Natríum bensóat

Hver ml inniheldur 1 mg. Hækkun gallrauða eftir tilfærslu hans frá albúmíni, af völdum bensósýru og salta hennar, kann að auka gulu hjá fyrirburum og fullburða nýburum með gulu og þróast yfir í kjarnagula (uppsöfnun ótengds gallrauða í heilavef). Því er afar mikilvægt að hafa náðið eftirlit með gildum gallrauða í plasma hjá nýfæddum sjúklingum. Mæla skal gildi gallrauða áður en meðferð er hafin: ef vart verður við greinilega hækkun gallrauðagilda í plasma, einkum hjá fyrirburum með áhættuþætti á borð við blóðsýringu og lág albúmingildi, skal íhuga meðferð með viðeigandi skammti af Orfadin hylkjum í stað mixtúrunnar, dreifunnar þar til gildi ótengds gallrauða í plasma verða eðlileg á ný.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nitísínón umbrotnar *in vitro* af CYP 3A4 og því kann að vera þörf á að aðlaga skammta þegar nitísínón er gefið samhliða lyfjum sem hemla eða virkja það ensím.

Á grundvelli upplýsinga úr klínískri rannsókn á milliverkunum þar sem 80 mg af nitísínóni voru gefin við stöðugt ástand er nitísínón í meðallagi öflugur CYP 2C9-hemill (2,3-föld hækkun á AUC gildi tólbútamíðs) og þess vegna getur meðferð með nitísínóni hugsanlega aukið plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP 2C9 (sjá kafla 4.4).

Nitísínón er veikur virkir CYP 2E1 (30% lækkun á AUC gildi klórsoxasóns) og veikur hemill OAT1 og OAT3 (1,7-föld hækkun á AUC gildi fúrósemíðs), en nitísínón hamlaði hins vegar ekki CYP 2D6 (sjá kafla 5.2).

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi nitísínón mixtúru, dreifu, en inntaka með mat dregur úr frásogshraða og veldur þar af leiðandi minni sveiflum í sermispéttni á milli skammta. Því er mælt með að mixtúran, dreifan sé tekin með mat, sjá kafla 4.2.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknir um notkun nitísínóns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Orfadin á meðgöngu nema meðferð með nitísínóni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nitísínón skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknum hafa komið fram aukaverkanir eftir got vegna útsetningar fyrir nitísínóni í mjólk. Mæður sem fá nitísínón mega því ekki hafa barn á brjósti vegna þess að ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á áhrifum nitísínóns á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Orfadin hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir sem tengjast augum (sjá kafla 4.8) geta haft áhrif á sjónina. Ef sjónin hefur orðið fyrir áhrifum ætti sjúklingurinn ekki aka eða nota vélar þar til áhrifin hafa liðið hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Vegna verkunarmáta síns hækkar nitísínón týrósingildi hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með nitísínóni. Aukaverkanir tengdar augum, svo sem tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni og augnverkur, sem tengjast hækkuðum týrósingildum eru því algengar. Aðrar algengar aukaverkanir eru blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð og kyrningafæð. Skinnflagningsbólga er sjaldgæfari.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma hér á eftir eru skráðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og heildartíðni og eru byggðar á upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkun	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningafæð
	Sjaldgæfar	Hvítfrumnafjölgun
Augu	Algengar	Tárubólga, ógegnisæi glæru, glærubólga, ljósfælni, augnverkur
	Sjaldgæfar	Hvarmaþroti
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Skinnflagningsbólga, roðaðþotsútbrot, kláði
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkuð týrósingildi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðferð með nitisínóni leiðir til hækkaðra týrósingilda. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd aukaverkunum frá augum, eins og ógegnisæi glæru og herslisvefsmyndun. Takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra með því að lækka týrósingildi (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum var kyrningafæð aðeins alvarleg í sjaldgæfum tilvikum ($< 0,5 \times 10^9/l$) og tengdist ekki sýkingum. Áframhaldandi meðferð með nitisínóni dró úr aukaverkunum sem höfðu áhrif á blóð og eitla samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni.

Börn

Upplýsingar um öryggi lyfsins eru að mestu leyti byggðar á börnum, þar sem hefja skal meðferð eins fljótt og greining á arfgengum týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) liggur fyrir. Upplýsingar úr klínískri rannsókn og eftir markaðssetningu benda ekki til þess að öryggi lyfsins sé ólíkt hjá mismunandi undirhópum barna eða frábrugðið öryggi lyfsins hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef einstaklingar sem ástunda eðlilegt mataræði, án takmörkunar á týrósíni og fenýlalaníni, neyta nitisínóns af vangá hljóttast af því hækkuð týrósingildi. Hækkuð týrósingildi hafa verið tengd eiturverkunum á augu, húð og taugakerfi. Takmörkun á týrósíni og fenýlalaníni í fæðunni ætti að takmarka eiturverkanir sem tengjast þessari tegund týrósíndreyra. Engar upplýsingar liggja fyrir um sértæka meðferð við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf. Ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16A X04.

Verkunarháttur

Hinn lífefnafræðilegi galli sem einkennir arfgengan týrósíndreyra af gerð 1 (HT-1) felst í skorti á fúmarýlasetóasetat hýdrólýasa, sem er lokaensímið í niðurbroti týrósíns. Nitisínón er samkeppnishemill við 4-hýdroxyfenylyprúvat díoxýgenasa, ensím sem kemur næst á undan fúmarýlasetóasetat hýdrólasa í niðurbroti týrósíns. Með því að hamla eðlilegu niðurbroti týrósíns hjá sjúklingum með HT-1 kemur nitisínón í veg fyrir uppsöfnun hinna eitruðu milliefna, maleylasetóasetats og fúmarýlasetóasetats. Hjá sjúklingum með HT-1 breytast þessi milliefni í hin eitruðu umbrotsefni, súkkínýlasetón og súkkínýlasetóasetat. Súkkínýlasetón hamlar efnasmíðaðferli porfýríns, sem veldur uppsöfnun 5-amínólevúlínats.

Lyfhrif

Meðferð með nitisínóni veldur því að umbrot porfýríns færast í eðlilegt horf þannig að virkni porfóbílínógen-sýntasa í rauðkornum verður eðlileg og 5-amínólevúlínats í þvagi sömuleiðis, útskilnaður súkkínýlasetóns í þvagi minnkar, styrkur týrósíns í plasma eykst og útskilnaður fenólínsýru í þvagi eykst. Upplýsingar sem liggja fyrir úr meðferðarrannsókn benda til þess að hjá yfir 90% sjúklinga hafi súkkínýlasetón í þvagi færst í eðlilegt horf á fyrstu viku meðferðar. Súkkínýlasetón ætti ekki að greinast í þvagi eða plasma þegar skammtur nitisínóns hefur verið aðlagður eins og best verður á kosið.

Verkun og öryggi

Klíníska rannsóknin var opin og án samanburðar. Skömmtunartíðnin í rannsókninni var tvisvar á dag. Lífslíkur eftir 2, 4 og 6 ára meðferð með nitisínóni eru teknar saman í töflunni hér að neðan.

NTBC rannsókn (N=250)			
Aldur við upphaf meðferðar	2 ár	4 ár	6 ár
≤ 2 mánuðir	93%	93%	93%
≤ 6 mánuðir	93%	93%	93%
> 6 mánuðir	96%	95%	95%
Í heild	94%	94%	94%

Gögn úr rannsókn sem var notuð til samanburðar (van Spronsen et al., 1994) sýndu fram á eftirfarandi lífslíkur.

Aldur við upphaf einkenna	1 ár	2 ár
< 2 mánuðir	38%	29%
> 2-6 mánuðir	74%	74%
> 6 mánuðir	96%	96%

Meðferð með nitisínóni reyndist einnig minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein samanborið við sögulegar upplýsingar um meðferð með takmörkunum í mataræði eingöngu. Þegar meðferð var hafin snemma reyndist það enn minnka hættuna á að fram kæmi lifrarfrumukrabbamein.

Líkur á því að ekkert lifrarfrumkrabbamein kæmi fram eftir 2, 4 og 6 ár við meðferð með nitisínóni, hjá sjúklingum sem voru á aldrinum 24 mánaða eða yngri við upphaf meðferðar og hjá þeim sem voru eldri en 24 mánaða við upphaf meðferðar, koma fram í eftirfarandi töflu:

NTBC rannsókn (N=250)							
	Fjöldi sjúklinga				Líkur á engu lifrarfrumkrabbameini (95% öryggisbil)		
	við upphaf	eftir 2 ár	eftir 4 ár	eftir 6 ár	eftir 2 ár	eftir 4 ár	eftir 6 ár
Allir sjúklingar	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Aldur við upphaf ≤24 mánuðir	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Aldur við upphaf >24 mánuðir	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Í alþjóðlegri könnun á sjúklingum með HT-1 í meðferð með takmörkunum á mataræði eingöngu kom í ljós að lifrarfrumkrabbamein hafði greinst hjá 18% sjúklinga á aldrinum 2 ára og eldri.

Rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf, verkun og öryggi skömmtunar einu sinni á dag samanborið við skömmtun tvisvar á dag hjá 19 sjúklingum með HT-1. Enginn klínískt marktækur munur var á aukaverkunum eða öðru öryggismati á milli skömmtunar einu sinni eða tvisvar á dag. Enginn sjúklingur sýndi greinanleg súkkínýlasetóngildi í lok meðferðar með skömmtun einu sinni á dag. Rannsóknin gefur til kynna að gjöf einu sinni á dag sé örugg og áhrifarík fyrir sjúklinga á öllum aldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg.

5.2 Lyfjahvörf

Engar rannsóknir hafa farið fram sérstaklega til að kanna frásog, dreifingu, umbrot og brotthvarf nitisínóns. Hjá 10 heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum var lokahelmingunartími (miðgildi) nitisínóns í plasma 54 klst. (á bilinu 39 til 86 klst.) eftir að gefinn hafði verið stakur skammtur af nitisínón hylkjum (1 mg/kg líkamsþyngdar). Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur verið framkvæmd hjá 207 einstaklinga hópi HT-1 sjúklinga. Komist var að þeirri niðurstöðu að úthreinsun væri 0,0956 l/kg líkamsþyngdar/dag og helmingunartími 52,1 klst.

Rannsóknir *in vitro* þar sem notuð voru frymisnet úr mannalifrum og cDNA-tjáð P450 ensím hafa sýnt takmarkað CYP 3A4-miðlað umbrot.

Á grundvelli upplýsinga úr klínískri rannsókn á milliverkunum þar sem 80 mg af nitisínóni voru gefin við stöðugt ástand olli nitisínón 2,3-faldri aukningu AUC_{∞} hjá CYP 2C9 hvarfefninu tólbútamíði, sem gefur til kynna í meðallagi mikla hemlun CYP 2C9. Nitisínón olli u.þ.b. 30% lækkun á AUC_{∞} klórsoxasóns, sem gaf til kynna veika virkjun CYP 2E1. Nitisínón hamlar ekki CYP 2D6 því AUC_{∞} metoprólóls varð ekki fyrir áhrifum af gjöf nitisínóns. AUC_{∞} fúrósemíðs jókst 1,7-falt, sem gaf til kynna veika hemlun OAT1/OAT3 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Á grundvelli rannsókna *in vitro* er ekki búist við að nitisínón hamli umbrotum sem verða fyrir milligöngu CYP 1A2, 2C19 eða 3A4 eða virki CYP 1A2, 2B6 eða 3A4/5. Ekki er búist við að nitisínón hamli flutningi sem verður fyrir milligöngu P-gp, BCRP eða OCT2. Ekki er búist við að sú þéttni nitisínóns í plasma sem næst við klínískar aðstæður hamli flutningi sem verður fyrir milligöngu OATP1B1 eða OATP1B3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Nítisínón hefur reynt hafa eiturvekanir á fósturvísi/fóstur hjá músum og kanínum þegar notaðar eru skammtastærðir sem eru sambærilegar og við klínískar aðstæður. Hjá kanínum framkallaði nítisínón skammtaháða aukningu á vansköpunum (naflahauli og kviðsliti) allt frá skömmtum sem voru 2,5-falt hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (2 mg/kg/dag).

Rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá músum sýndi tölfræðilega marktæka minnkun á lifun unga á fráfærutíma við 125-falt hærri útsetningargildi og minnkun á vexti unga við 25-falt hærri útsetningargildi en þann hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn, en tilhneigingar til neikvæðra áhrifa á lifun unga gætti frá skammtastærðinni 5 mg/kg/dag. Hjá rottum olli útsetning við neyslu mjólkur minnkaðri meðalþyngd unga og vefskemmdum í glæru.

Lyfið reyndist ekki hafa nein stökkbreytandi áhrif, en væg litningasundrandi áhrif í rannsóknum *in vitro*. Engar vísbendingar eru um eiturvekanir á erfðafni *in vivo* (smákjarnapróf hjá músum og (unscheduled DNA synthesis) próf á músarlifrum). Nítisínón reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá genskeyttum músum (TgrasH2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýl metýlsellulósi
Glýseról
Pólýsorbat 80
Natríumbensóat (E211)
Sítónusýru einhýdrat
Natríumsítrat
Jarðarberjabragðefni (gervi)
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að umbúðir eru rofnar er lyfið stöðugt til notkunar á einu 2 mánaða tímabili við hitastig sem ekki fer yfir 25°C, en eftir það verður að farga því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í uppréttri stöðu.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Brúnt 100 ml glas úr gleri (gerð III) með hvítu HDPE barnaöryggisloki og innsigli. Hvert glas inniheldur 90 ml af mixtúru, dreifu.

Hver pakki inniheldur eitt glas, eitt LDPE millistykki og 3 pólýprópýlen (PP) inntökusprautur (1 ml, 3 ml og 5 ml).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nauðsynlegt er að hrista lyfið kröftuglega upp fyrir hverja notkun. Áður en lyfið er hrist upp kann það að koma fyrir sem fastur klumpur með örlítið ópallýsandi floti. Draga skal upp skammtinn og gefa hann tafarlaust eftir að lyfið hefur verið hrist upp. Mikilvægt er að fylgja vandlega leiðbeiningunum sem koma fram hér á eftir hvað varðar blöndun og gjöf skammtsins til þess að tryggja rétta skömmtun.

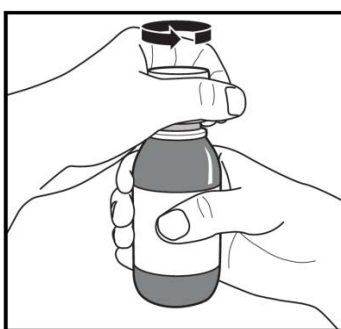
Þrjár inntökusprautur (1 ml, 3 ml og 5 ml) fylgja með til nákvæmrar mælingar á ávísaða skammtinum. Mælt er með því að heilbrigðisstarfsmaður sýni sjúklingnum eða umönnunaraðila hvernig nota eigi inntökusprauturnar til að tryggja að rétt magn sé gefið.

Hvernig undirbúa skal nýtt glas af lyfinu fyrir fyrstu notkun:

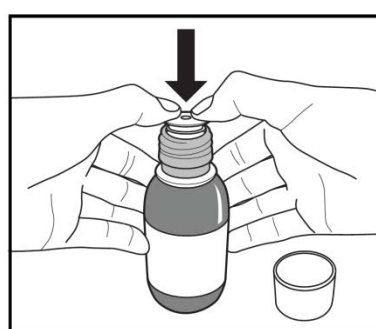
Áður en fyrsti skammturinn er tekinn skal hrista glasið kröftuglega, því við langtíma geymslu mynda agnirnar klump neðst í glasinu.



Mynd A.



Mynd B.

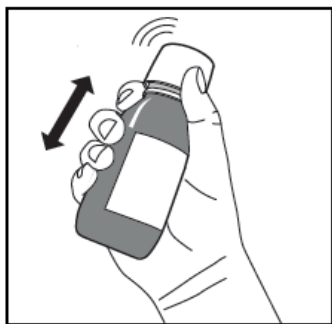


Mynd C.

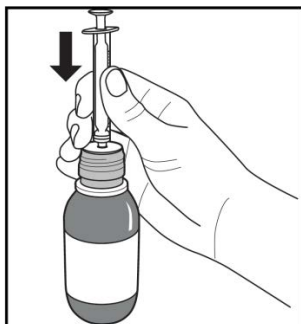
1. Taka skal glasið úr kæli og skrá skal dagsetninguna þegar glasið er tekið úr kæli á merkimiðann á glasinu.
2. Hrista skal glasið kröftuglega í **a.m.k. 20 sekúndur** þar til fasti klumpurinn á botni glassins hefur dreifst fullkomlega (mynd A).
3. Fjarlægja skal barnaöryggislokið með barnaörygginu með því að ýta því þéttingsfast niður og snúa því rangsælis (mynd B).
4. Koma skal glasinu fyrir í uppréttri stöðu á borði og ýta skal plastmillistykkinu þétt ofan í háls glassins eins langt og mögulegt er (mynd C). Loka skal glasinu með barnaöryggislokinu.

Leiðbeiningar um frekari notkun er að finna hér fyrir neðan undir „Hvernig undirbúa skal lyfjaskammt“

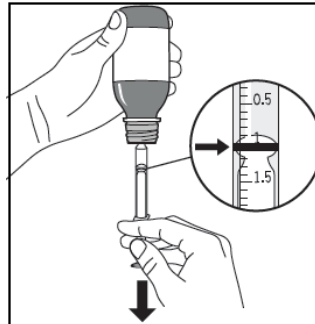
Hvernig undirbúa skal lyfjaskammt



Mynd D.



Mynd E.



Mynd F.

1. Hrista skal glasið kröftuglega í **a.m.k. 5 sekúndur** (mynd D).
2. Opna skal glasið síðan strax með því að fjarlægja barnaöryggislokið.

3. Ýta skal stimplinum í inntökusprautunni alveg niður.
4. Halda skal glasinu í uppréttri stöðu og setja inntökusprautuna þétt í gatið á millistykkinu, efst á glasinu (mynd E).
5. Snúa skal glasinu varlega á hvolf með inntökusprautunni í (mynd F).
6. Til að draga upp ávísaða skammtinn (ml), skal draga stimpilinn **hægt** niður þar til efri brún svarta hringsins nemur nákvæmlega við strikið sem sýnir skammtinn (mynd F). Ef loftbólur sjást inni í fylltri inntökusprautunni, skal ýta stimplinum aftur upp þar til loftbólurnar eru horfnar. Toga skal þá stimpilinn aftur niður þar til efri brún svarta hringsins nemur nákvæmlega við strikið sem sýnir skammtinn.
7. Snúa skal glasinu aftur í upprétta stöðu og losa skal inntökusprautuna með því að snúa hana varlega úr glasinu.
8. Skammtinn skal gefa strax í munninn (án þynningar) til að forðast að klumpur myndist í inntökusprautunni. Tæma skal inntökusprautuna **hægt** til að gefa rúm fyrir kyngingu, hröð sprautun lyfsins getur valdið köfnun.
9. Setja skal barnaöryggislokið á strax eftir notkun. Ekki skal fjarlægja millistykkið.
10. Glasið má geyma við hitastig sem er ekki hærra en 25°C eða í kæli.

Hreinsun

Hreinsa skal inntökusprautuna **strax** með vatni. Aðskilja skal belg sprautunnar og stimpil og hreinsa hvort tveggja með vatni. Hrista skal af umframvatn og láta sundurtekna inntökusprautuna þorna fram að samsetningu fyrir næstu gjöf.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/303/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. febrúar 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. janúar 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

2 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg hörð hylki:

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

4 mg/ml mixtúra, dreifa:

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Orfadin 2 mg hörð hylki
Orfadin 5 mg hörð hylki
Orfadin 10 mg hörð hylki
Orfadin 20 mg hörð hylki
Nitisínón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 2 mg nitisínón
Hvert hylki inniheldur 5 mg nitisínón
Hvert hylki inniheldur 10 mg nitisínón
Hvert hylki inniheldur 20 mg nitisínón

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Orfadin 2 mg hörð hylki
Orfadin 5 mg hörð hylki
Orfadin 10 mg hörð hylki
Orfadin 20 mg hörð hylki
Nitisínón
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

5. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

2 mg: Geymið í kæli. Lyfið má geyma í eitt 2ja mánaða tímabil við hitastig sem ekki fer yfir 25°C, en eftir það verður að farga því.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli:

5 mg, 10mg, 20 mg: Geymið í kæli. Lyfið má geyma í eitt 3ja mánaða tímabil við hitastig sem ekki fer yfir 25°C, en eftir það verður að farga því.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli:

6. LOTUNÚMER

Lot

7. INNIHALD TILGREINT SEM FJÖLDI EININGA

60 hylki

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Orfadin 4 mg/ml mixtúra, dreifa
Nitisínón

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 4 mg af nitisínóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa
Eitt 90 ml glas, 1 millistykki og 3 inntökusprautur (1 ml, 3 ml og 5 ml).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn vandlega fyrir notkun.
Aðeins til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/303/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Orfadin 4 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}

SN: {númer}

NN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLAS

1. HEITI LYFS

Orfadin 4 mg/ml mixtúra, dreifa
Nitisínón

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 4 mg af nitisínóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa
90 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn vandlega fyrir notkun.
Aðeins til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í uppréttri stöðu.
Geyma má lyfið í eitt 2 mánaða tímabil við hitastig sem fer ekki yfir 25°C, en farga verður lyfinu eftir það.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli:

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/303/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Orfadin 2 mg hörð hylki
Orfadin 5 mg hörð hylki
Orfadin 10 mg hörð hylki
Orfadin 20 mg hörð hylki
nitisínón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Orfadin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Orfadin
3. Hvernig nota á Orfadin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orfadin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Orfadin og við hverju það er notað

Virka efnið í Orfadin er nitisínón. Þetta lyf er notað til að meðhöndla sjaldgæfan sjúkdóm sem kallast arfgengur týrósíndreyri af gerð 1 hjá fullorðnum, unglingum og börnum (af öllum aldurshópum).

Þessi sjúkdómur veldur því að líkaminn getur ekki brotið fullkomlega niður amínósýruna týrósín (amínósýrur eru byggingarhlutar próteina) og skaðleg efni myndast. Þessi efni safnast upp í líkamanum. Orfadin hamlar niðurbroti týrósíns og veldur því þannig að skaðlegu efnin myndast ekki.

Þú verður að fylgja sérstöku mataræði þegar þú tekur þetta lyf þar sem týrósín helst í líkama þínum. Þetta sérstaka mataræði inniheldur lítið af týrósíni og fenýlalaníni (önnur amínósýra).

2. Áður en byrjað er að nota Orfadin

Ekki má nota Orfadin

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nitisínóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur þetta lyf, sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Orfadin er notað.

- Augnlæknir mun skoða augun fyrir og reglulega meðan á meðferð með nitisínóni stendur. Ef þú verður rauð/ur í augum eða færð önnur teikn um áhrif á augun, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn til að komast í augnskoðun. Augnvandamál gætu verið teikn um að ekki sé nægilega gætt að mataræði (sjá kafla 4).

Meðan á meðferð stendur verða teknar blóðprufur til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferð sé fullnægjandi og til að tryggja að engar hugsanlegar aukaverkanir séu að valda blóðvandamálum.

Fylgst verður með lifrinni með reglulegu millibili því að sjúkdómurinn hefur áhrif á lifrina.

Lækniseftirlit skal fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Notkun annarra lyfja samhliða Orfadin

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Orfadin getur truflað virkni annarra lyfja, á borð við:

- Lyf við flogaveiki (á borð við fenýtóín)
- Lyf sem draga úr blóðstorknun (á borð við warfarín)

Notkun Orfadin með mat

Ef þú byrjar meðferð með því að taka það með mat er ráðlagt að þú haldir því áfram.

Meðganga og brjóstgjöf

Öryggi þessa lyfs hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum né konum með barn á brjósti.

Vinsamlegast hafðu samband við lækninn ef þú ráðgerir að verða þunguð. Ef þú verður þunguð ber þér að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að taka þetta lyf, sjá kaflann „Ekki má nota Orfadin“.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. En ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á sjónina ættir þú ekki að aka eða nota vélar fyrr en sjónin er aftur orðin eðlileg (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

3. Hvernig nota á Orfadin

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Læknir sem reynslu hefur af meðferð sjúklinga með sjúkdóminn (arfgengan týrósíndreyra af gerð 1) skal hefja og hafa umsjón með meðferð með þessu lyfi.

Ráðlagður dagskammtur til inntöku er 1 mg/kg líkamspyngdar. Læknirinn mun aðlaga skammta fyrir þig.

Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamspyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Ef þú átt í vandræðum með að kyngja hylkjunum máttu opna hylkið og blanda duftinu saman við svolítið vatn eða fljótandi fæðu rétt áður en þú tekur það.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu sambandi við lækninn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er, ef þú hefur tekið stærri skammt af þessu lyfi en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að taka Orfadin

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir skammti, hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Orfadin

Leitaðu til læknisins ef þér finnst lyfið ekki verka eins og til er ætlast. Ekki breyta skammti eða hætta meðferð án þess að tala við lækninn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú tekur eftir aukaverkunum sem tengjast augunum skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn til að komast í augnskoðun. Meðferð með nítisínóni veldur hækkun á týrósingildi í blóði sem getur valdið einkennum frá augum. Algengar aukaverkanir frá augum (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) af völdum hækkunar á týrósingildum eru bólga í auga (tárubólga), ógegnsæi og bólga í hornhimnu (glærubólga), ljósnæmi (ljósfælni) og augnverkur. Bólga í augnloki (hvarmabólga) er sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar algengar aukaverkanir

- minnkaður fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð) og hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), skortur á tilteknum hvítum blóðkornum (kyrningafæð).

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir

- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun),
- kláði, húðbólga (skinnflagningsbólga), útbrot.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Orfadin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Lyfið má geyma í eitt 2 mánaða tímabil (fyrir 2 mg hylki) eða 3 mánuði (fyrir 5 mg, 10 mg og 20 mg hylki) við hitastig sem ekki fer yfir 25°C, en eftir það verður að farga lyfinu.

Ekki gleyma að skrá dagsetninguna á glasið þegar það er tekið út úr kælinum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða flegja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Orfadin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nitisínón.
Orfadin 2 mg: Hvert hylki inniheldur 2 mg nitisínón.
Orfadin 5 mg: Hvert hylki inniheldur 5 mg nitisínón.
Orfadin 10 mg: Hvert hylki inniheldur 10 mg nitisínón.
Orfadin 20 mg: Hvert hylki inniheldur 20 mg nitisínón.
- Önnur innihaldsefni eru
Innihald hylkis:
sterkja, forhleypt (úr maís)
Hylkishúð:
gelatín
títantvíoxíð (E 171)
Áletrun:
járnoxíð (E 172)
shellak
própýlen glýkól
ammóníum hýdroxíð

Lýsing á útliti Orfadin og pakkingastærðir

Hörðu hylkin eru hvít, ógegnsæ, áletruð með „NTBC” og styrknum „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” eða „20 mg”, í svörtu. Hylkið inniheldur hvítt eða beinhvítt duft.

Hylkjunum er pakkað í plastlyfjaglös með innsigliðum lokum. Hvert glas inniheldur 60 hylki.

Markaðsleyfishafi

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svíþjóð

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Orfadin 4 mg/ml mixtúra, dreifa nitisínón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Orfadin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Orfadin
3. Hvernig nota á Orfadin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orfadin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Orfadin og við hverju það er notað

Virka efnið í Orfadin er nitisínón. Þetta lyf er notað til að meðhöndla sjaldgæfan sjúkdóm sem kallast arfgengur týrósíndreyri af gerð 1 hjá fullorðnum, unglimum og börnum (af öllum aldurshópum).

Þessi sjúkdómur veldur því að líkaminn getur ekki brotið fullkomlega niður amínósýruna týrósín (amínósýrur eru byggingarhlutar próteina) og skaðleg efni myndast. Þessi efni safnast upp í líkamanum. Orfadin hamlar niðurbroti týrósíns og veldur því þannig að skaðlegu efnin myndast ekki.

Þú verður að fylgja sérstöku mataræði þegar þú tekur þetta lyf þar sem týrósín helst í líkama þínum. Þetta sérstaka mataræði inniheldur lítið af týrósíni og fenýlalaníni (önnur amínósýra).

2. Áður en byrjað er að nota Orfadin

Ekki má nota Orfadin

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nitisínóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur þetta lyf, sjá kaflann „Meðganga og brjóstagiöf“.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Orfadin er notað.

- Augnlæknir mun skoða augun fyrir og reglulega meðan á meðferð með nitisínóni stendur. Ef þú verður rauð/ur í augum eða færð önnur teikn um áhrif á augun, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn til að komast í augnskoðun. Augnvandamál gætu verið teikn um að ekki sé nægilega gætt að mataræði (sjá kafla 4).

Meðan á meðferð stendur verða teknar blóðprufur til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferð sé fullnægjandi og til að tryggja að engar hugsanlegar aukaverkanir séu að valda blóðvandamálum.

Fylgst verður með lifrinni með reglulegu millibili því að sjúkdómurinn hefur áhrif á lifrina.

Lækniseftirlit skal fara fram á 6 mánaða fresti. Mælt er með tíðari heimsóknum ef aukaverkanir koma í ljós.

Notkun annarra lyfja samhliða Orfadin

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Orfadin getur truflað virkni annarra lyfja, á borð við:

- Lyf við flogaveiki (á borð við fenýtóín)
- Lyf sem draga úr blóðstorknun (á borð við warfarín)

Notkun Orfadin með mat

Mælt er með því að mixtúran, dreifan sé tekin með mat.

Meðganga og brjóstgjöf

Öryggi þessa lyfs hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum né konum með barn á brjósti.

Vinsamlegast hafðu samband við lækninn ef þú ráðgerir að verða þunguð. Ef þú verður þunguð ber þér að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að taka þetta lyf, sjá kaflann „Ekki má nota Orfadin“.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. En ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem hafa áhrif á sjónina ættir þú ekki að aka eða nota vélar fyrr en sjónin er aftur orðin eðlileg (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Orfadin inniheldur natríum, glýseról og natríum bensóat

Þetta lyf inniheldur 0,7 mg (0,03 mmól) af natríum í ml.

Skammtur sem nemur 20 ml af mixtúru, dreifu (10 g glýseról) eða meira, kann að valda höfuðverk, ónotum í maga og niðurgangi.

Natríum bensóat kann að auka gulu (gulur blær á húð og augum) hjá fyrirburum og fullburða nýburum með gulu og þróast yfir í kjarnagulu (heilaskemmd vegna uppsöfnunar gallrauða í heila). Vel verður fylgst með gildum blóðrauða hjá nýfæddu barni (efni sem í miklu magni veldur gulum blæ á húð). Ef gildin eru mun hærrí en þau ættu að vera, einkum hjá fyrirburum með áhættuþætti á borð við blóðsýringu (of lágt pH gildi blóðs) og lág albúmíngildi (prótín í blóðinu), verður meðferð með Orfadin hylkjum íhuguð í stað mixtúrunnar, dreifunnar þar til gildi ótengds gallrauða í plasma verða eðlileg á ný.

3. Hvernig nota á Orfadin

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fylgið upplýsingunum hér á eftir vandlega hvað varðar undirbúning skammta og lyfjagjöf, til þess að tryggja að réttur skammtur sé gefinn.

Læknir sem reynslu hefur af meðferð sjúklinga með sjúkdóminn (arfgengan týrósíndreyra af gerð 1) skal hefja og hafa umsjón með meðferð með þessu lyfi.

Ráðlagður dagskammtur til inntöku er 1 mg/kg líkamsþyngdar. Læknirinn mun aðlaga skammta fyrir þig.

Mælt er með því að gefa skammtinn einu sinni á dag. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd <20 kg er hins vegar mælt með að skipta fullum dagsskammti í tvær lyfjagjafir á dag hjá þessum hópi sjúklinga.

Taka skal mixtúruna, dreifuna óþynnta beint í munn með inntökusprautu.
Ekki má gefa Orfadin með inndælingu. Ekki skal festa nál við sprautuna.

Hvernig á að undirbúa skammt fyrir gjöf

Skammtinn sem lækurinn ávísar skal gefa í **ml dreifu** en ekki í mg. Það er vegna þess að inntökusprautan sem er notuð til að draga réttan skammt úr glasinu er merkt með ml. **Ef ávísaður skammtur er í mg skaltu leita upplýsinga hjá lyfjafræðingi eða læknum.**

Pakkinn inniheldur glas með loki, millistykki og þrjár inntökusprautur (1 ml, 3 ml og 5 ml). Notið alltaf eina af meðfylgjandi inntökusprautum til að taka lyfið.

- 1 ml inntökusprautan (minnsta inntökusprautan) er merkt með 0,1 ml til 1 ml með kvarða niður í 0,01 ml. Hún er notuð til að mæla skammta sem eru minni en eða allt að 1 ml.
- 3 ml inntökusprautan (mið inntökusprautan) er merkt með 1 ml til 3 ml með kvarða niður í 0,1 ml. Hún er notuð til að mæla skammta sem eru stærri en 1 ml og allt að 3 ml.
- 5 ml inntökusprautan (stærsta inntökusprautan) er merkt með 1 ml til 5 ml með kvarða niður í 0,2 ml. Hún er notuð til að mæla skammta sem eru stærri en 3 ml.

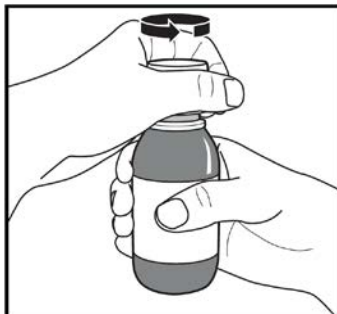
Mikilvægt er að þú notir rétta inntökusprautu þegar þú tekur lyfið. Lækurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér hvaða inntökusprautu þú átt að nota samkvæmt ávísuðum skammti.

Hvernig undirbúa skal nýtt glas af lyfinu fyrir fyrstu notkun:

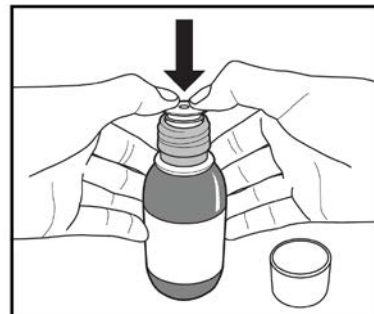
Áður en fyrsti skammturinn er tekinn skal hrista glasið kröftuglega, því við langtíma geymslu mynda agnirnar klump neðst í glasinu. Fylgdu leiðbeiningunum hér fyrir neðan:



Mynd A.



Mynd B.



Mynd C.

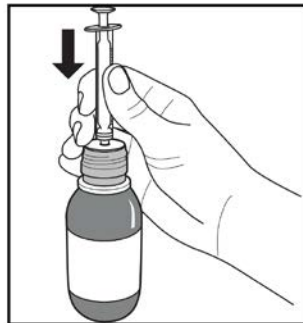
1. Taktu glasið úr kæli. Skráðu dagsetninguna þegar glasið er tekið úr kæli á merkimiðann á glasinu.
2. Hristu glasið kröftuglega í **a.m.k. 20 sekúndur** þar til fasti klumpurinn á botni glassins hefur dreift fullkomlega (mynd A).
3. Fjarlægðu barnaöryggislokið með því að ýta því þéttingsfast niður og snúa því rangsælis (mynd B).
4. Komdu glasinu fyrir í uppréttri stöðu á borði. Ýttu plastmillistykkinu þétt ofan í háls glassins eins langt og þú getur (mynd C) og lokaðu glasinu með barnaöryggislokinu.

Leiðbeiningar um frekari notkun er að finna hér fyrir neðan undir „Hvernig undirbúa skal lyfjaskammt“.

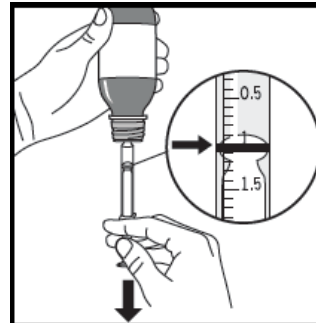
Hvernig undirbúa skal lyfjaskammt



Mynd D.



Mynd E.



Mynd F.

1. Hristu glasið kröftuglega í **a.m.k. 5 sekúndur** (mynd D).
2. Opnaðu glasið síðan strax með því að fjarlægja barnaöryggislokið.
3. Ýttu stimplinum í inntökusprautunni alveg niður.
4. Haltu glasinu í uppréttri stöðu og settu inntökusprautuna þétt í gatið á millistykkinu, efst á glasinu (mynd E).
5. Snúðu glasinu varlega á hvolf með inntökusprautunni í (mynd F).
6. Til að draga upp ávísaða skammtinn (ml), skaltu draga stimpilinn **hægt** niður þar til efri brún svarta hringsins nemur nákvæmlega við strikið sem sýnir skammtinn (mynd F). Ef loftbólur sjást inni í fylltri inntökusprautunni, skaltu ýta stimplinum aftur upp þar til loftbólurnar eru horfnar. Togaðu þá stimpilinn aftur niður þar til efri brún svarta hringsins nemur nákvæmlega við strikið sem sýnir skammtinn.
7. Snúðu glasinu aftur í upprétta stöðu. Losaðu inntökusprautuna með því að snúa hana varlega úr glasinu.
8. Skammtinn skal gefa strax í munninn (án þynningar) til að forðast að klumpur myndist í inntökusprautunni. Tæma skal inntökusprautuna **hægt** til að gefa rúm fyrir kyngingu, hröð sprautun lyfsins getur valdið köfnun.
9. Settu barnaöryggislokið á strax eftir notkun. Ekki skal fjarlægja millistykkið.
10. Glasið má geyma við stofuhita (ekki hærri en 25°C).

Hreinsun:

Hreinsið inntökusprautuna **strax** með vatni. Aðskiljið belg sprautunnar og stimpil og hreinsið hvort tveggja með vatni. Hristið af umframvatn og látið sundurtekna inntökusprautuna þorna fram að samsetningu fyrir næstu gjöf.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu sambandi við lækinn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er, ef þú hefur tekið stærri skammt af þessu lyfi en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að taka Orfadin

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir skammti, hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Orfadin

Leitaðu til læknisins ef þér finnst lyfið ekki verka eins og til er ætlast. Ekki breyta skammti eða hætta meðferð án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú tekur eftir aukaverkunum sem tengjast augunum skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn til að komast í augnskoðun. Meðferð með nítisínóni veldur hækkun á týrósíngildi í blóði sem getur valdið einkennum frá augum. Algengar aukaverkanir frá augum (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) af völdum hækkunar á týrósíngildum eru bólga í auga (tárubólga), ógegnsæi og bólga í hornhimnu (glærubólga), ljósnæmi (ljósfælni) og augnverkur. Bólga í augnloki (hvarmabólga) er sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar algengar aukaverkanir

- minnkaður fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð) og hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), skortur á tilteknum hvítum blóðkornum (kyrningafæð).

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir

- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun),
- kláði, húðbólga (skinnflagningsbólga), útbrot.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Orfadín

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið glasið í uppréttri stöðu.

Eftir að umbúðir eru rofnar má geyma lyfið í eitt 2 mánaða tímabil við hitastig sem ekki fer yfir 25°C, en eftir það verður að farga lyfinu.

Ekki gleyma að skrá dagsetninguna á glasið þegar það er tekið út úr kælinum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Orfadín inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nítisínón. Hver ml inniheldur 4 mg af nítisínóni.
- Önnur innihaldsefni eru hýdoxýprópýl metýlsellulósi, glýseról (sjá kafla 2), pólýsorbit 80, natríumbensóat (E211) (sjá kafla 2), sítrónusýru einhýdrat, natríumsítrat (sjá kafla 2), jarðarberjabragðefni (gervi) og hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Orfadin og pakkingastærðir

Mixtúran, dreifan er hvít, örlítið þykkari og ógagnsæ dreifa. Áður en glasið er hrist kann hún að líta út eins og klumpur á botninum og örlítið ópallýsandi vökvi.

Hún kemur í brúnu 100 ml glasi úr gleri með hvítu barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 90 ml af mixtúru, dreifu.

Hver pakking inniheldur eitt glas, eitt millistykki og þrjár inntökusprautur.

Markaðsleyfishafi

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Svíþjóð

Framleiðandi

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Svíþjóð

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.