

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orfadin 2 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 5 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 10 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 20 mg kapsuli iebsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 2 mg ta' nitisinone.  
Kull kapsula fiha 5 mg ta' nitisinone.  
Kull kapsula fiha 10 mg ta' nitisinone.  
Kull kapsula fiha 20 mg ta' nitisinone.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b'“NTBC 2mg” bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b'“NTBC 5mg” bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b'“NTBC 10mg” bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b'“NTBC 20mg” bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Il-kapsuli fihom trab abjad għal abjad mitfi.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (f'kull medda ta' età) b'dijanjożi kkonfermata ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) flimkien ma' restrizzjoni tad-dieta ta' tyrosine u phenylalanine.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'nitisinone trid tinbeda u tiġi mmaniġġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti bl-HT-1.

#### Pożoloġija

Il-kura tal-ġenotipi kollha tal-marda għandhom jinbdew kmieni kemm jista' jkun biex iżidu s-sopravivenza totali u jevitaw kumplikazzjonijiet bħal insuffiċjenza tal-fwied, kanċer tal-fwied u mard renali. Kura aġġuntiva għall-kura b'nitisinone, dieta li hi nieqsa minn phenylalanine u tyrosine hi meħtieġa u għandha tiġi segwita b'monitoraġġ tal-amino acids tal-plażma (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Id-doża tal-bidu ta' kuljum rakkomandata fil-popolazzjoni pedjatrika u adulta hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem li jinghataw mill-ħalq. Id-doża ta' nitisinone għandha tkun aġġustata individwalment. Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### *Aġġustament tad-doża*

Matul il-monitoraġġ regolari, ikun xieraq li tiċċekkja l-livelli ta' succinylacetone fl-awrina, il-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied u l-livelli ta' alpha-fetoprotein (ara sezzjoni 4.4). Jekk succinylacetone fl-awrina jkun jista' jiġi osservat wara xahar mill-bidu tal-kura b'nitisinone, id-doża ta' nitisinone għandha tiżdied għal 1.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum. Doża ta' 2 mg għal kull kilogramm ta' piż

tal-ġisem kuljum tista' tkun meħtieġa abbażi tal-evalwazzjoni tal-parametri bijokimiċi kollha. Din id-doża għandha tkun ikkunsidrata bħala d-doża massima għall-pazjenti kollha.

Jekk ir-rispons bijokimiku jkun sodisfaċenti, id-doża għandha tiġi aġġustata biss skont iż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Madankollu, flimkien mat-testijiet t'hawn fuq, matul il-bidu tat-terapija, aqleb minn dożaġġ ta' darbtejn kuljum għal darba kuljum jew jekk ikun hemm deterjorament, jista' jkun meħtieġ li ssegwi iktar mill-qrib il-parametri bijokimiċi kollha disponibbli (jiġifieri succinylacetone fil-plażma, 5-aminolevulinate (ALA) fl-awrina u l-attività ta' erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

Ma hemm ebda rakkomandazzjoni speċifika għad-doża għall-anzjani jew pazjenti li għandhom indeboliment renali jew epatiku.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ir-rakkomandazzjoni tad-doża f'piż tal-ġisem mg/kg hija l-istess fit-tfal u fl-adulti.

Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqşam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsula tista' tinfetaħ u l-kontenut jista' jiġi sospensjonat f'ammont żgħir ta' ilma jew ma' dieta tal-formola minnufih qabel tittiehed.

Orfadin huwa disponibbli wkoll bħala suspensjoni orali ta' 4 mg/mL għal pazjenti pedjatriċi li jkollhom diffikultajiet biex jibilgħu l-kapsuli.

Huwa rakkomandat li jekk il-kura b'nitisinone tinbeda bl-ikel, din għandha tinzamm fuq bażi regolari, ara sezzjoni 4.5.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ommijiet li jkunu qed jużaw nitisinone m'għandhomx ireddegħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Monitoraġġ tal-livelli ta' tyrosine fil-plasma

Hu rakkomandat li jsir eżami slit-lamp tal-għajnejn qabel il-bidu tal-kura b'nitisinone u wara dan b'mod regolari, mill-inqas darba f'sena. Pazjent li jkollu disturbi tal-viżta matul il-kura b'nitisinone għandu jiġi eżaminat minn oftalmologu mingħajr telf ta' zmien. Għandu jiġi stabbilit jekk il-pazjent hux qiegħed/qiegħda jsegwi/issegwi l-kors tad-dieta, u għandha titkejjel il-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma. Dieta iktar ristretta ta' tyrosine u phenylalanine għandha tiġi implimentata fil-każ li l-livell ta' tyrosine fil-plażma jkun iktar minn 500 micromol/L. Mhux rakkomandat li tbaxxi l-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma bit-tnaqqis jew bit-twaqqif ta' nitisinone, għax id-difett metaboliku jista' jirriżulta f'deterjorament tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

#### Monitoraġġ tal-fwied

Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata regolarment permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bl-immagni tal-fwied. Hu rakkomandat ukoll li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' alpha-fetoprotein fis-serum. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' alpha-fetoprotein fis-serum tista' tkun sinjal ta' kura inadegwata. Pazjenti li jkollhom alpha-fetoprotein li tkun qed tiżdied jew sinjali ta' għoqiedi fil-fwied għandhom dejjem ikunu evalwati għal malinni tal-fwied.

### Monitoraġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-dem (white blood cell - WBC)

Hu rakkomandat li l-għadd tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-dem jiġi mmonitorjat regolament, minhabba li ġew osservati xi ftit każijiet ta' tromboċitopenja u lewkopenja reversibbli matul l-evalwazzjoni klinika.

Viżti ta' monitoraġġ għandhom jitwettqu kull 6 xhur; intervalli iqsar bejn il-viżti huma rakkomandati f'każ ta' avvenimenti avversi.

### Użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9. Għalhekk trattament b' nitisinone jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9. Pazjenti ttrattati b' nitisinone li huma ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali b'tieqa terapewtika dejqa metabolizzati permezz ta' CYP 2C9, bħal warfarin u phenytoin, għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fidoża ta' dawn il-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Nitisinone jiġi metabolizzat *in vitro* minn CYP 3A4 u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża meta nitisinone jingħata flimkien ma' inibituri jew *inducers* ta' din l-enzima.

Abbażi ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9 (żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC ta' tolbutamide), għalhekk it-trattament b' nitisinone jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9 mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4). Nitisinone huwa induttur dgħajjef ta' CYP 2E1 (tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' chlorzoxazone) u inibitur dgħajjef ta' OAT1 u OAT3 (żieda ta' 1.7 darbiet fl-AUC ta' furosemide), filwaqt li nitisinone ma inibixxiex CYP 2D6 (ara sezzjoni 5.2).

Ma sarux studji formali dwar l-effett tal-ikel fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott b'Orfadin kapsuli ibsin. Madankollu, nitisinone ingħata flimkien mal-ikel matul produzzjoni ta' dejta fuq l-effikaċja u s-sigurtà. Għalhekk, hu rakkomandat li jekk il-kura b' nitisinone b'Orfadin kapsuli ibsin tinbeda mal-ikel, din għandha titkompla fuq bażi regolari, ara sezzjoni 4.2.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx informazzjoni adegwata mill-użu ta' nitisinone f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf. Orfadin m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b' nitisinone minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk nitisinone jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew effetti avversi wara t-twelid permezz tal-espożizzjoni ta' nitisinone fil-halib. Għalhekk, ommijiet li jkunu qed jieħdu nitisinone m'għandhomx ireddgħu, għax ir-riskju lit-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

### Fertilità

M'hemm ebda dejta dwar nitisinone li taffettwa l-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Orfadin għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi li jinvolvu l-għajnejn (ara sezzjoni 4.8) jistgħu jaffettwaw il-vista. Jekk il-vista tiġi affettwata, il-pazjent m'għandux isuq jew iħaddem magni sakemm l-avveniment ikun għadda.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Permezz tal-mod ta' azzjoni tiegħu, nitisinone jżid il-livelli ta' tyrosine fil-pazjenti ikkurati b' nitisinone kollha. Għalhekk, huma komuni reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal konguntivite, opacità tal-kornea, keratite, fotofobija, u uġiġh fl-ghajnejn, relatati ma' livelli ta' tyrosine elevati. Reazzjonijiet avversi komuni oħra jinkludu tromboċitopenja, lewkopenja, u granulocitopenja. Tista' ssehh dermatite bil-qxur b' mod mhux komuni.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza assoluta, huma bbażati fuq dejta minn prova klinika u wara l-użu għat-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza hija definita bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittied stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza	Effett Mhux Mixtieq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenja, lewkopenja, granulocitopenja
	Mhux komuni	Lewkoċitosi
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite, opacità tal-kornea, keratite, fotofobija, uġiġh fl-ghajnejn
	Mhux komuni	Blefarite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Dermatite bil-qxur, raxx eritematuż, ħakk
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Livelli ta' tyrosine elevati

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Il-kura b' nitisinone twassal għal livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu marbuta ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal eż. opacitajiet tal-kornea u lezjonijiet iperkeratotici. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossicITÀ marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija billi jitnaqqsu l-livelli ta' tyrosine (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji klinici, granulocitopenja rarament kienet severa ( $< 0.5 \times 10^9/L$ ) u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet. Ir-reazzjonijiet avversi li jaffettwaw id- 'Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika' tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA naqsu matul kura kontinwata b' nitisinone.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà huwa prinċipalment ibbażat fuq il-popolazzjoni pedjatrika peress li l-kura b' nitisinone għandha timbda malli tiġi stabbilita d-dijanjozi ta' tyrosinemia ereditarja tat-tip 1 (HT-1). Minn studju kliniku u dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq m'hemm ebda indikazzjoni li l-profil tas-sigurtà huwa different f' subsettijiet differenti ta' popolazzjoni pedjatrika jew differenti mill-profil tas-sigurtà f' pazjenti adulti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

F'każ li individwi li qegħdin fuq dieti normali, li mhumiex ristretti għal tyrosine u phenylalanine, jibilgħu nitisinone b' mod aċċidentali, dan ser jirriżulta f' livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta'

tyrosine kienu assoċjati ma' tossiċità tal-ġhajnejn, tal-ġilda, u tas-sistema nervuża. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija. L-ebda taġġir dwar il-kura speċifika ta' doża eċċessiva ma huwa disponibbli.

## 5 PROPRIETAJIET FARMAKODINAMIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Kodiċi ATC: A16A X04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Id-difett bijokimiku fit-tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) hu defiċjenza ta' fumarylacetoacetate hydrolase, li hu l-enzima finali tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone hu inibitur kompetittiv ta' 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, enzima li għandha preċedenza fuq fumarylacetoacetate hydrolase fil-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Billi jinibixxi l-kataboliżmu normali ta' tyrosine f'pazjenti b'HT-1, nitisinone jevita l-akkumulazzjoni tal-intermedji tossiċi maleylacetoacetate u fumarylacetoacetate. F'pazjenti b'HT-1, dawn l-intermedji jinbidlu għal metaboliti tossiċi succinylacetone u succinylacetoacetate. Succinylacetone jinibixxi s-sintesi tal-passaġġ ta' porphyrin li jwassal għall-akkumulazzjoni ta' 5-aminolevulinate.

#### Effetti farmakodinamiċi

Il-kura b'nitisinone twassal għal metabolizmu normalizzat ta' porphyrin bl-attività ta' erythrocyte synthase ta' porphobilinogen normali u 5 aminolevulinate fl-awrina, tnaqqis fit-tneħħija fl-awrina ta' succinylacetone, żieda fil-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma u żieda fit-tneħħija fl-awrina tal-phenolic acids. Dejta disponibbli minn studju kliniku tindika li iktar minn 90% ta' succinylacetone fl-awrina tal-pazjenti kien normalizzat matul l-ewwel ġimgħa tal-kura. Succinylacetone m'għandux ikun osservat fl-awrina jew fil-plażma meta d-doża ta' nitisinone tkun aġġustata kif suppost.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju kliniċi kien open-label u mhux ikkontrollat. Il-frekwenza tad-dożaġġ fl-istudju kienet darbtejn kuljum. Probabbiltajiet tas-sopravivenza wara sentejn, 4 u 6 snin ta' kura b'nitisinone huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt.

Studju NTBC (N=250)			
Età fil-bidu tal-kura	Sentejn	4 snin	6 snin
≤ xahrejn	93%	93%	93%
≤ 6 xhur	93%	93%	93%
> 6 xhur	96%	95%	95%
Globalment	94%	94%	94%

Dejta minn studju uzata bhala kontroll storiku (van Spronsen et al., 1994) uriet il-probabbiltà ta' sopravivenza li ġejja.

Età fil-bidu tas-sintomi	Sena	Sentejn
< xahrejn	38%	29%
> 2-6 xhur	74%	74%
> 6 xhur	96%	96%

Instab ukoll li l-kura b'nitisinone irriżultat f'riskju mnaqqas għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari (*hepatocellular carcinoma*, HCC) meta mqabbla mad-dejta storika dwar il-kura bir-restrizzjoni tad-dieta wahidha. Instab li l-bidu bikri tal-kura rriżulta f'riskju mnaqqas addizzjonali għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari.

Il-probabilità tal-ebda okkorrenza ta' HCC wara sentejn, 4 u 6 snin matul il-kura b' nitisinone għal pazjenti b'età ta' 24 xahar jew inqas fil-bidu tal-kura u għal dawk b'età ta' aktar minn 24 xahar fil-bidu tal-kura, qed tintwera fit-tabella li ġejja:

Studju NTBC (N=250)							
	Numru ta' pazjenti fil-/wara				Probabbiltà ta' ebda HCC (intervall ta' kunfidenza ta' 95%) wara		
	bidu	sentejn	4 snin	6 snin	sentejn	4 snin	6 snin
Il-pazjenti kollha	250	155	86	15	98% (95; 100)	94 (90; 98)	91 (81; 100)
Età fil-bidu ≤ 24 xahar	193	114	61	8	99% (98; 100)	99 (97; 100)	99 (94; 100)
Età fil-bidu > 24 xahar	57	41	25	8	92% (84; 100)	82 (70; 95)	75 (56; 95)

Fi stharrig internazzjonali ta' pazjenti b'HT 1 fuq kura ta' restrizzjoni tad-dieta waħedha, instab li HCC kienet ġiet iddijanostikata fi 18% tal-pazjenti kollha li kellhom sentejn u aktar.

Twettag studju fuq 19-il pazjent b'HT-1 biex jevalwa l-PK, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dożaġġ mogħti darba kuljum imqabbel ma' dożaġġ mogħti darbtejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament importanti fl-AEs jew f'evalwazzjonijiet oħrajn tas-sigurtà bejn dożaġġ ta' darba kuljum u dak ta' darbtejn kuljum. L-ebda pazjent ma kellu livelli ta' succinylacetone (SA) li setgħu jiġu osservati fl-aħħar tal-perjodu ta' kura ta' darba kuljum. L-istudju jindika li l-għoti ta' darba kuljum hu sigur u effikaċi fl-etajiet kollha tal-pazjenti. Madankollu, id-dejta hi limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Ma sarux studji formali dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu u l-eliminazzjoni b' nitisinone. F'10 voluntiera rġiel b'saħħithom, wara l-għoti ta' doża waħda ta' kapsuli ta' nitisinone (1 mg /kg ta' piż tal-ġisem) il-*half-life* terminali (medjan) ta' nitisinone fil-plażma kien ta' 54 siegħa (li tvarja minn 39 sa 86 siegħa). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet fuq grupp ta' 207 pazjenti li kellhom l-HT-1. It-tneħħija u l-*half-life* ġew stabbiliti li huma 0.0956 Litri /kg ta' piż tal-ġisem / kuljum u 52.1 sigħat rispettivament.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman u enzimi cDNA-expressed P450 urew metabolizmu limitat medjat minn CYP 3A4.

Abbaži ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone ikkawża żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC<sub>∞</sub> tas-sottostrat ta' CYP 2C9 tolbutamide, li jindika inibizzjoni moderata ta' CYP 2C9. Nitisinone ikkawża tnaqqis ta' madwar 30% fl-AUC<sub>∞</sub> ta' chlorzoxazone, li jindika induzzjoni dgħajfa ta' CYP 2E1. Nitisinone ma jinibixxix CYP 2D6 peress li l-AUC<sub>∞</sub> ta' metoprolol ma kinitx affettwata mill-għoti ta' nitisinone. L-AUC<sub>∞</sub> ta' furosemide żdiedet b'1.7 darbiet, u dan jindika inibizzjoni dgħajfa ta' OAT1/OAT3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Abbaži ta' studji *in vitro*, nitisinone mhux mistenni li jinibixxi l-metabolizmu medjat minn CYP 1A2, 2C19 jew 3A4 jew li jinduci CYP 1A2, 2B6 jew 3A4/5. Nitisinone mhux mistenni li jinibixxi trasport medjat minn P-gp, BCRP jew OCT2. Il-konċentrazzjoni ta' nitisinone fil-plażma milhuqa f'ambjent kliniku mhix mistennija li tinibixxi t-trasport medjat minn OATP1B1, OATP1B3.

## 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nitisinone wera tossiċità embriju-fetali fil-ġrieden u fil-fniek f'livelli tad-doża li kienu klinikament rilevanti. Fil-fniek, nitisinone ikkawża żieda fil-malformazzjonijiet relatati mad-doża (ernja umbilikali u gastroskiżi) minn livell ta' doża 2.5 darbiet oġhla mill-massimu rakkomandat fil-bniedem (2 mg/kg/kuljum).

Studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wera sopravivenza u t-tkabbir tal-frieġ matul il-perjodu tal-ftim, li kienu mnaqqsa b'mod statistikament sinifikanti f'livelli ta' doża 125 u 25 darba oġhla, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, b'tendenza lejn effett negattiv tas-sopravivenza tal-frieġ li jibda mid-doża ta' 5 mg/kg/kuljum. Fil-firien, l-espożizzjoni permezz tal-ħalib irriżultat f'medja mnaqqsa tal-piż tal-frieġ u leżjonijiet tal-kornea.

L-ebda attività mutagenika ma ġiet osservata, iżda attività klastoġenika dgħajfa ġiet osservata fi studji *in vitro*. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ġenotossicità *in vivo* (fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden u fl-assaġġ tas-sinteżi mhux skedata tad-DNA tal-fwied tal-ġrieden). Nitisinone ma weriex potenzjal karċinoġeniku fi studju li dam 26 ġimġha dwar riskju ta' kanċer fi ġrieden transġeniċi (TgrasH2).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Starch pregelatinised (maize)

#### Qoxra tal-kapsula

gelatin

titanium dioxide (E 171)

#### Linka tal-istampar

black iron oxide (E 172)

shellac

propylene glycol

idrossidu tal-ammonju

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

Matul iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali, il-pazjent jista' jaħžen l-kapsuli għal perjodu wieħed ta' xahrejn (għall-kapsula ta' 2 mg) jew 3 xhur (għall-kapsuli ta' 5 mg, 10 u 20 mg) f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħžen fi friġġ (2°C – 8°C).

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixkun tal-polyethylene b'densità għolja, b'għatu tal-polyethylene li ma jistax jitbagħbas li fih 60 kapsula.

Kull pakkett fih flixkun 1.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.



**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
L-Isvezja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2005  
Data tal-aħhar tiġdid: 21 ta' Jannar 2010

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orfadin 4 mg/mL suspensjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL fih 4 mg nitisinone.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull mL fih

sodium 0.7 mg (0.03 mmol)

glycerol 500 mg

sodium benzoate 1 mg

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali.

Suspensjoni opaka bajda, ffit viskuża.

## 4 TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (f'kull medda ta' età) b'dijanjożi kkonfermata ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) flimkien ma' restrizzjoni tad-dieta ta' tyrosine u phenylalanine.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'nitisinone trid tinbeda u tiġi mmaniġġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti bl-HT-1.

#### Pożoloġija

Il-kura tal-ġenotipi kollha tal-marda għandhom jinbdew kmieni kemm jista' jkun biex iżidu s-sopravivenza totali u jevitaw kumplikazzjonijiet bħal insuffiċjenza tal-fwied, kanċer tal-fwied u mard renali. Kura aġġuntiva għall-kura b'nitisinone, dieta li hi nieqsa minn phenylalanine u tyrosine hi meħtieġa u għandha tiġi segwita b'monitoraġġ tal-amino acids tal-plażma (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Id-doża tal-bidu ta' kuljum rakkomandata fil-popolazzjoni pedjatrika u adulta hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem li jingħataw mill-ħalq. Id-doża ta' nitisinone għandha tkun aġġustata individwalment. Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqşam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### *Aġġustament tad-doża*

Matul il-monitoraġġ regolari, ikun xieraq li tiċċekkja l-livelli ta' succinylacetone fl-awrina, il-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied u l-livelli ta' alpha-fetoprotein (ara sezzjoni 4.4). Jekk succinylacetone fl-awrina jkun jista' jiġi osservat wara xahar mill-bidu tal-kura b'nitisinone, id-doża ta' nitisinone għandha tiżdied għal 1.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum. Doża ta' 2 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum tista' tkun meħtieġa abbażi tal-evalwazzjoni tal-parametri bijokimiċi kollha. Din id-doża għandha tkun ikkunsidrata bħala d-doża massima għall-pazjenti kollha.

Jekk ir-rispons bijokimiku jkun sodisfaċenti, id-doża għandha tiġi aġġustata biss skont iż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Madankollu, flimkien mat-testijiet t'hawn fuq, matul il-bidu tat-terapija, aqleb minn dożaġġ ta' darbtejn kuljum għal darba kuljum jew jekk ikun hemm deterjorament, jista' jkun meħtieġ li ssegwi iktar mill-qrib il-parametri bijokimiċi kollha disponibbli (jiġifieri succinylacetone fil-plażma, 5-aminolevulinate (ALA) fl-awrina u l-attività ta' erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

Ma hemm ebda rakkomandazzjoni speċifika għad-doża għall-anzjani jew pazjenti li għandhom indeboliment renali jew epatiku.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ir-rakkomandazzjoni tad-doża f'piż tal-ġisem mg/kg hija l-istess fit-tfal u fl-adulti.

Madankollu, minhabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-suspensjoni tingħata fil-halq tal-pazjent b'siringa tal-halq mingħajr dilwizzjoni. Siringi tal-halq ta' 1 mL, 3 mL u 5 mL huma inklużi fil-pakkett biex ikejldu d-doża f'mL skont il-pożoloġija mogħtija mit-tabib. Is-siringi tal-halq huma ggradati fi stadji ta' 0.01 mL, 0.1 mL u 0.2 mL rispettivament. It-tabella hawn taht turi l-konverżjoni tad-doża (mg/mL) għat-tliet daqsijiet ta' siringi tal-halq.

Tabelli tal-konverżjoni tad-doża rispettivament għat-tliet daqsijiet ta' siringi tal-halq:

Siringa tal-halq ta' 1 mL (gradwazzjoni ta' 0.01 mL)	Doża ta' Orfadin		Siringa tal-halq ta' 3 mL (gradwazzjoni ta' 0.1 mL)	Doża ta' Orfadin		Siringa tal-halq ta' 5 mL (gradwazzjoni ta' 0.2 mL)	Doża ta' 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			

#### *Informazzjoni importanti dwar l-istruzzjonijiet għall-użu:*

Qabel kull użu hemm bżonn li ssir dispersjoni mill-ġdid permezz ta' ċaqliq bis-saħħa. Qabel id-dispersjoni mill-ġdid, il-prodott mediċinali jista' jidher bħala kejk solidu b'supernatant xi ftit opalexenti. Id-doża għandha tingħabed u tingħata immedjatament wara d-dispersjoni mill-ġdid. Huwa importanti li ssegwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet mogħtija f'sezzjoni 6.6 għall-preparazzjoni u l-għoti tad-doża, sabiex tiżgura l-preċiżjoni tad-dożaġġ.

Huwa rakkomandat li l-professjonista tal-kura tas-saħħa jagħti parir lill-pazjent jew lil min jieħu hsieb il-pazjent fuq kif juża s-siringi tal-halq biex jiżgura li jingħata l-volum korrett u li r-riċetta tingħata f'mL.

Orfadin huwa disponibbli wkoll f' kapsuli ta' 2 mg, 5 mg, 10 mg u 20 mg, jekk jiġi kkunsidrat li hu aktar adattat għall-pazjent.

Huwa rakkomandat li s-suspensjoni orali tittiehed mal-ikel ara sezzjoni 4.5.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali.

L-ebda labra, tubu ġol-vina jew kwalunkwe apparat ieħor għall-ġhoti parenterali ma għandu jkun imwahnal mas-siringa tal-ħalq.

Orfadin huwa għal użu orali biss.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ommijiet li jkunu qed jużaw nitisinone m'għandhomx ireddegħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Monitoraġġ tal-livelli ta' tyrosine fil-plasma

Hu rakkomandat li jsir eżami slit-lamp tal-għajnejn qabel il-bidu tal-kura b' nitisinone u wara dan b' mod regolari, mill-inqas darba f' sena. Pazjent li jkollu disturbi tal-viżta matul il-kura b' nitisinone għandu jiġi eżaminat minn oftalmologu mingħajr telf ta' żmien. Għandu jiġi stabbilit jekk il-pazjent hux qiegħed/qiegħda jsegwi/issegwi l-kors tad-dieta, u għandha titkejjel il-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma. Dieta iktar ristretta ta' tyrosine u phenylalanine għandha tiġi implimentata fil-każ li l-livell ta' tyrosine fil-plażma jkun iktar minn 500 micromol/L. Mhux rakkomandat li tbaxxi l-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma bit-tnaqqis jew bit-twaqqif ta' nitisinone, għax id-difett metaboliku jista' jirriżulta f' deterjorament tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

Monitoraġġ tal-fwied

Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata regolarment permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bl-immaġni tal-fwied. Hu rakkomandat ukoll li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' alpha-fetoprotein fis-serum. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' alpha-fetoprotein fis-serum tista' tkun sinjal ta' kura inadegwata. Pazjenti li jkollhom alpha-fetoprotein li tkun qed tiżdied jew sinjali ta' għoqiedi fil-fwied għandhom dejjem ikunu evalwati għal malinni tal-fwied.

Monitoraġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demem (white blood cell - WBC)

Hu rakkomandat li l-għadd tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demem jiġi mmonitorjat regolarment, minhabba li ġew osservati xi ftit każijiet ta' tromboċitopenja u lewkopenja reversibbli matul l-evalwazzjoni klinika.

Viżti ta' monitoraġġ għandhom jitwettqu kull 6 xhur; intervalli iqsar bejn il-viżti huma rakkomandati f'każ ta' avvenimenti avversi.

Użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9. Għalhekk trattament b' nitisinone jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9. Pazjenti ttrattati b' nitisinone li huma ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali b'tieqa terapewtika dejqa metabolizzati permezz ta' CYP 2C9, bħal warfarin u phenytoin, għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

*Glycerol*

Kull mL fih 500 mg. Doża ta' 20 mL suspensjoni orali (10 g ta' glycerol) jew aktar tista' tikkawża wġiġh ta' ras, dardir u dijarrea.

*Sodju*

Kull mL fih 0.7 mg (0.03 mmol).

*Sodium benzoate*

Kull mL fih 1 mg. Żieda fil-bilirubin wara l-istakkar tiegħu mill-albumina, ikkawżata minn benzoic acid u l-imluha tiegħu, tista' żżid is-suffejra fi trabi tat-twelid bis-suffejra li jitwieldu qabel iż-żmien u dawk li jitwieldu wara l-perjodu normali ta' tqala u tista' tiżviluppa f'kernikterus (depożiti ta' bilirubin mhux konjugati fit-tessut tal-mohħ). Monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' bilirubin fil-plasma fil-pazjent tat-twelid huwa għaldaqstant ta' importanza kbira. Il-livelli ta' bilirubin għandhom jitkejlu qabel il-bidu tal-kura. Fil-każ ta' livelli għoljin b'mod sinifikanti ta' bilirubin fil-plasma, b'mod speċjali f'pazjenti prematuri b'fatturi ta' riskju bħal aċidożi u livell baxx ta' albumina, għandha tiġi kkunsidrata kura b'porzjon miżun b'mod xieraq ta' kapsula ta' Orfadin minflok sospensjoni orali sakemm il-livelli ta' bilirubin fil-plasma mhux konjugati jiġu normalizzati.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Nitisinone jiġi metabolizzat *in vitro* minn CYP 3A4 u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża meta nitisinone jingħata flimkien ma' inibituri jew *inducers* ta' din l-enzima.

Abbażi ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9 (żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC ta' tolbutamide), għalhekk it-trattament b' nitisinone jista' jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9 mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4). Nitisinone huwa induttur dgħajjef ta' CYP 2E1 (tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' chlorzoxazone) u inibitur dgħajjef ta' OAT1 u OAT3 (żieda ta' 1.7 darbiet fl-AUC ta' furosemide), filwaqt li nitisinone ma inibixxiex CYP 2D6 (ara sezzjoni 5.2).

L-ikel ma jinfluwenzax il-bijodisponibilità ta' nitisinone suspensjoni orali, iżda t-tehid flimkien mal-ikel inaqqas ir-rata ta' assorbiment u konsegwentement iwassal għal fluttwazzjonijiet iktar baxxi tal-koncentrazzjonijiet fis-serum f'intervall ta' dożaġġ. Għalhekk, hu rakkomandat li s-suspensjoni orali tittiehed mal-ikel, ara sezzjoni 4.2.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

Tqala

M'hemmx informazzjoni adegwata mill-użu ta' nitisinone f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf. Orfadin m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b' nitisinone minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk nitisinone jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew effetti avversi wara t-twelid permezz tal-espożizzjoni ta' nitisinone fil-ħalib. Għalhekk, ommijiet li jkunu qed jieħdu nitisinone m'għandhomx ireddegħu, għax ir-riskju lit-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Fertilità

M'hemmx ebda dejta dwar nitisinone li taffettwa l-fertilità.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Orfadin ghandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi li jinvolvu l-ghajnejn (ara sezzjoni 4.8) jistghu jaffettwaw il-vista. Jekk il-vista tigi affettwata, il-pazjent m'ghandux isuq jew ihaddem magni sakemm l-avveniment ikun ghadda.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Permezz tal-mod ta' azzjoni tiegħu, nitisinone jzid il-livelli ta' tyrosine fil-pazjenti ikkurati b' nitisinone kollha. Għalhekk, huma komuni reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija, u uġiġh fl-ghajnejn, relatati ma' livelli ta' tyrosine elevati. Reazzjonijiet avversi komuni oħra jinkludu tromboċitopenja, lewkopenja, u granulocitopenja. Tista' ssehh dermatite bil-qxur b' mod mhux komuni.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza assoluta, huma bbażati fuq dejta minn prova klinika u wara l-użu għat-tqeghid fis-suq. Il-frekwenza hija definita bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza	Effett Mhux Mixtieq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenja, lewkopenja, granulocitopenja
	Mhux komuni	Lewkoċitosi
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija, uġiġh fl-ghajnejn
	Mhux komuni	Blefarite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Dermatite bil-qxur, raxx eritematuż, ħakk
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Livelli ta' tyrosine elevati

##### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Il-kura b' nitisinone twassal għal livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu marbuta ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal eż. opaċitajiet tal-kornea u lezjonijiet iperkeratotici. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossicità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija billi jitnaqqsu l-livelli ta' tyrosine (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji klinici, granulocitopenja rament kienet severa ( $< 0.5 \times 10^9/L$ ) u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet. Ir-reazzjonijiet avversi li jaffettwaw id- 'Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika' tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA naqsu matul kura kontinwata b' nitisinone.

##### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà huwa prinċipalment ibbażat fuq il-popolazzjoni pedjatrika peress li l-kura b' nitisinone għandha tinbeda malli tigi stabbilita d-dijanjozi ta' tyrosinemia ereditarja tat-tip 1 (HT-1). Minn studju kliniku u dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq m'hemm ebda indikazzjoni li l-profil tas-sigurtà huwa different f' subsettijiet differenti ta' popolazzjoni pedjatrika jew differenti mill-profil tas-sigurtà f' pazjenti adulti.

##### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

F'każ li individwi li qegħdin fuq dieti normali, li mhumiex ristretti għal tyrosine u phenylalanine, jibilgħu nitisinone b' mod aċċidentali, dan ser jirriżulta f' livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu assoċjati ma' tossiċità tal-għajnejn, tal-gilda, u tas-sistema nervuża. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija. L-ebda tagħrif dwar il-kura speċifika ta' doża eċċessiva ma huwa disponibbli.

## 5 PROPRJETAJIET FARMAKODINAĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Kodiċi ATC: A16A X04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Id-difett bijokimiku fit-tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) hu deficjenza ta' fumarylacetoacetate hydrolase, li hu l-enzima finali tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone hu inibitur kompetittiv ta' 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, enzima li għandha preċedenza fuq fumarylacetoacetate hydrolase fil-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Billi jinibixxi l-kataboliżmu normali ta' tyrosine f' pazjenti b' HT-1, nitisinone jevita l-akkumulazzjoni tal-intermedji tossiċi maleylacetoacetate u fumarylacetoacetate. F' pazjenti b' HT-1, dawn l-intermedji jinbidlu għal metaboliti tossiċi succinylacetone u succinylacetoacetate. Succinylacetone jinibixxi s-sintesi tal-passaġġ ta' porphyrin li jwassal għall-akkumulazzjoni ta' 5-aminolevulinate.

#### Effetti farmakodinamiċi

Il-kura b' nitisinone twassal għal metabolizmu normalizzat ta' porphyrin bl-attività ta' erythrocyte synthase ta' porphobilinogen normali u 5 aminolevulinate fl-awrina, tnaqqis fit-tneħħija fl-awrina ta' succinylacetone, żieda fil-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma u żieda fit-tneħħija fl-awrina tal-phenolic acids. Dejta disponibbli minn studju kliniku tindika li iktar minn 90% ta' succinylacetone fl-awrina tal-pazjenti kien normalizzat matul l-ewwel ġimgħa tal-kura. Succinylacetone m'għandux ikun osservat fl-awrina jew fil-plażma meta d-doża ta' nitisinone tkun aġġustata kif suppost.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju kliniċi kien open-label u mhux ikkontrollat. Il-frekwenza tad-dożaġġ fl-istudju kienet darbtejn kuljum. Probabbiltajiet tas-sopravivenza wara sentejn, 4 u 6 snin ta' kura b' nitisinone huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt.

Studju NTBC (N=250)			
Età fil-bidu tal-kura	Sentejn	4 snin	6 snin
≤ xahrejn	93%	93%	93%
≤ 6 xhur	93%	93%	93%
> 6 xhur	96%	95%	95%
Globalment	94%	94%	94%

Dejta minn studju użata bħala kontroll storiku (van Spronsen et al., 1994) uriet il-probabbiltà ta' sopravivenza li ġejja.

Età fil-bidu tas-sintomi	Sena	Sentejn
< xahrejn	38%	29%
> 2-6 xhur	74%	74%
> 6 xhur	96%	96%

Instab ukoll li l-kura b' nitisinone irriżultat f' riskju mnaqqas għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari (*hepatocellular carcinoma*, HCC) meta mqabbla mad-dejta storika dwar il-kura bir-

restrizzjoni tad-dieta wahidha. Instab li l-bidu bikri tal-kura rrizulta f'riskju mnaqqas addizzjonali għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċellulari.

Il-probabilità tal-ebda okkorrenza ta' HCC wara sentejn, 4 u 6 snin matul il-kura b'нитisinone għal pazjenti b'età ta' 24 xahar jew inqas fil-bidu tal-kura u għal dawk b'età ta' aktar minn 24 xahar fil-bidu tal-kura, qed tintwera fit-tabella li ġejja:

Studju NTBC (N=250)							
	Numru ta' pazjenti fil-/wara				Probabbiltà ta' ebda HCC (intervall ta' kunfidenza ta' 95%) wara		
	bidu	sentejn	4 snin	6 snin	sentejn	4 snin	6 snin
Il-pazjenti kollha	250	155	86	15	98% (95; 100)	94 (90; 98)	91 (81; 100)
Età fil-bidu ≤ 24 xahar	193	114	61	8	99% (98; 100)	99 (97; 100)	99 (94; 100)
Età fil-bidu > 24 xahar	57	41	25	8	92% (84; 100)	82 (70; 95)	75 (56; 95)

Fi sħarriġ internazzjonali ta' pazjenti b'HT 1 fuq kura ta' restrizzjoni tad-dieta wahidha, instab li HCC kienet ġiet iddijanostikata fi 18% tal-pazjenti kollha li kellhom sentejn u aktar.

Twettaq studju fuq 19-il pazjent b'HT-1 biex jevalwa l-PK, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dożaġġ mogħti darba kuljum imqabbel ma' dożaġġ mogħti darbtejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament importanti fl-AEs jew f'evalwazzjonijiet oħrajn tas-sigurtà bejn dożaġġ ta' darba kuljum u dak ta' darbtejn kuljum. L-ebda pazjent ma kellu livelli ta' succinylacetone (SA) li setgħu jiġu osservati fl-aħħar tal-perjodu ta' kura ta' darba kuljum. L-istudju jindika li l-għoti ta' darba kuljum hu sigur u effikaċi fl-etajiet kollha tal-pazjenti. Madankollu, id-dejta hi limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ma sarux studji formali dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni b'нитisinone. F'10 voluntiera rġiel b'saħħithom, wara l-għoti ta' doża wahda ta' kapsuli ta' nitisinone (1 mg /kg ta' piż tal-ġisem) il-*half-life* terminali (medjan) ta' nitisinone fil-plażma kien ta' 54 siegħa (li tvarja minn 39 sa 86 siegħa). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet fuq grupp ta' 207 pazjenti li kellhom l-HT-1. It-tneħħija u l-*half-life* ġew stabbiliti li huma 0.0956 Litri /kg ta' piż tal-ġisem / kuljum u 52.1 sigħat rispettivament.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman u enzimi cDNA-expressed P450 urew metaboliżmu limitat medjat minn CYP 3A4.

Abbażi ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone ikkawża żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC<sub>∞</sub> tas-sottostrat ta' CYP 2C9 tolbutamide, li jindika inibizzjoni moderata ta' CYP 2C9. Nitisinone ikkawża tnaqqis ta' madwar 30% fl-AUC<sub>∞</sub> ta' chlorzoxazone, li jindika induzzjoni dgħajfa ta' CYP 2E1. Nitisinone ma jinibixxix CYP 2D6 peress li l-AUC<sub>∞</sub> ta' metoprolol ma kinitx affettwata mill-għoti ta' nitisinone. L-AUC<sub>∞</sub> ta' furosemide żdiedet b'1.7 darbiet, u dan jindika inibizzjoni dgħajfa ta' OAT1/OAT3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Abbażi ta' studji *in vitro*, nitisinone mhux mistenni li jinibixxi l-metaboliżmu medjat minn CYP 1A2, 2C19 jew 3A4 jew li jinduċi CYP 1A2, 2B6 jew 3A4/5. Nitisinone mhux mistenni li jinibixxi trasport medjat minn P-gp, BCRP jew OCT2. Il-konċentrazzjoni ta' nitisinone fil-plażma milhuqa f'ambjent kliniku mhix mistennija li tinibixxi t-trasport medjat minn OATP1B1, OATP1B3.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nitisinone wera tossiċità embriju-fetali fil-ġrieden u fil-fniek f'livelli tad-doża li kienu klinikament rilevanti. Fil-fniek, nitisinone ikkawża żieda fil-malformazzjonijiet relatati mad-doża (ernja



umbilicali u gastroskiži) minn livell ta' doża 2.5 darbiet oġhla mill-massimu rakkomandat fil-bniedem (2 mg/kg/kuljum).

Studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wera sopravivenza u t-tkabbir tal-frieħ matul il-perjodu tal-ftim, li kienu mnaqqsa b' mod statistikament sinifikanti f'livelli ta' doża 125 u 25 darba oġhla, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, b'tendenza lejn effett negattiv tas-sopravivenza tal-frieħ li jibda mid-doża ta' 5 mg/kg/kuljum. Fil-firien, l-espożizzjoni permezz tal-ħalib irriżultat f' medja mnaqqsa tal-piż tal-frieħ u leżjonijiet tal-kornea.

L-ebda attività mutagenika ma giet osservata, iżda attività klastoġenika dgħajfa giet osservata fi studji *in vitro*. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ġenotossicità *in vivo* (fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden u fl-assaġġ tas-sintezi mhux skedata tad-DNA tal-fwied tal-ġrieden). Nitisinone ma weriex potenzjal karċinoġeniku fi studju li dam 26 ġimgha dwar riskju ta' kanċer fi ġrieden transġeniċi (TgrasH2).

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Hydroxypropylmethylcellulose  
Glycerol  
Polysorbate 80  
Sodium benzoate (E211)  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate  
Aroma tal-frawli (artifiċjali)  
Ilma ppurifikat

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

Wara l-ewwel ftuħ, l-istabbiltà waqt l-użu hi perjodu wiehed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.  
Aħżnu wieqaf.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun kannella tal-ħġieġ ta' 100 mL (tip III) b' għatu bil-kamin tal-HDPE abjad li ma jinfetaħx mit-ftal b' sigill u b' evidenza ta' tbaġħbis. Kull flixxun fih 90 mL suspensjoni orali.  
Kull pakkett fih flixxun wiehed, adapter tal-flixxun tal-LDPE wiehed u 3 siringi tal-ħalq tal-polypropylene (PP) (1 mL, 3 mL u 5 mL).

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Hemm bżonn ta' dispersjoni mill-ġdid qabel kull użu permezz ta' ċaqliq bis-saħha. Qabel id-dispersjoni mill-ġdid, il-prodott mediċinali jista' jidher bħala kejk solidu b' supernatant xi ftit opalexenti. Id-doża għandha tingħibed u tingħata immedjatement wara d-dispersjoni mill-ġdid.

Huwa importanti li ssegwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet moghtija hawn taht għall-preparazzjoni u l-ghoti tad-doża, sabiex tiżgura l-preċiżjoni tad-dożaġġ.

Huma pprovduti tliet siringi tal-halq (1 mL, 3 mL u 5 mL) għall-kejl preċiż tad-doża ordnata. Huwa rakkomandat li l-professjonista fil-qasam mediku jagħti parir lill-pazjent jew lil min jiehu hsiebu dwar kif juża s-siringi tal-halq biex jiżgura li jinghata l-volum korrett.

Kif tipprepara flixxun ġdid ta' medicina sabiex jintuża għall-ewwel darba:

Qabel ma tiehu l-ewwel doża, għandek thawwad il-flixxun bis-sahha peress li meta jinħażen fit-tul, il-fraq jifforma kejk solidu f'qiegħ il-flixxun.



Figura A.

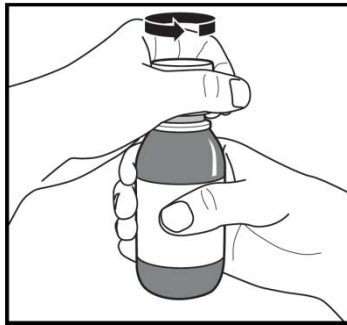


Figura B.

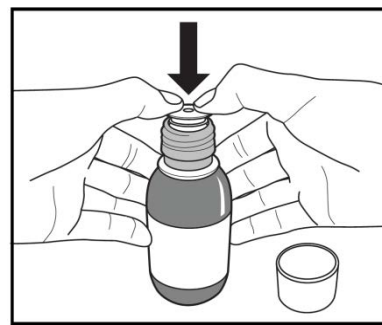


Figura C.

1. Il-flixxun għandu jitneħħa mill-frigġ, u d-data meta l-flixxun jinħareġ mill-frigġ għandha tinkiteb fuq it-tikketta tal-flixxun.
2. Il-flixxun għandu jithawwad bis-sahha għal tal-anqas **20 sekonda** sakemm il-kejk solidu fil-qiegħ tal-flixxun ikun inħall kompletament (Figura A).
3. L-ghatu bil-kamin rezistenti għat-tfal għandu jitneħħa billi jingħafas 'l isfel bis-sahha u jiddawwar lejn ix-xellug (Figura B).
4. Il-flixxun miftuħ għandu jitpoġġa wieqaf fuq mejda, u l-adapter tal-plastik għandu jiġi mbuttat b'mod sod għol-għonq tal-flixxun kemm jista' jkun (Figura C). Il-flixxun għandu jinghalaq bl-ghatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.

Għal dożaġġ sussegwenti ara l-istruzzjonijiet ta' hawn taht: 'Kif tipprepara doża ta' medicina'

Kif tipprepara doża ta' medicina



Figura D.

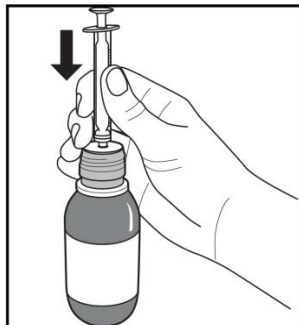


Figura E.

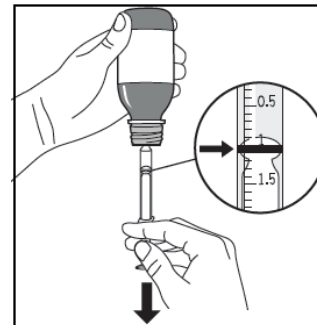


Figura F.

1. Il-flixxun għandu jithawwad bis-sahha għal **tal-anqas 5 sekondi** (Figura D).
2. Immedjatament wara, il-flixxun għandu jinfetaħ billi jitneħħa l-ghatu bil-kamin rezistenti għat-tfal.
3. Il-plaġer ġos-siringa tal-halq għandu jiġi mbuttat 'l isfel kompletament.
4. Il-flixxun għandu jinżamm f'pożizzjoni wieqfa u s-siringa tal-halq għandha tiddaħhal b'mod sod fit-toqba tal-adapter, fin-naħa ta' fuq tal-flixxun (Figura E).
5. Il-flixxun għandu jinqeleb b'attenzjoni rasu 'l isfel bis-siringa tal-halq f'postha (Figura F).

6. Sabiex tingibed id-doża ordnata (mL), il-plaġer għandu jingibed **bil-mod** 'l isfel sakemm it-tarf ta' fuq taċ-ċirku l-iswed ikun eżattament livell mal-immarkar b'linja tad-doża (Figura F). Jekk jiġu osservati xi bżieġaq tal-arja ġos-siringa tal-ħalq mimlija, il-plaġer għandu jerġa' jiġi mbuttat 'il fuq sakemm jitolqu l-bżieġaq tal-arja. Imbagħad il-plaġer għandu jerġa' jiġi miġbud 'l isfel sakemm iċ-ċirku l-iswed ikun eżattament f'livell mal-immarkar b'linja tad-doża.
7. Il-flixxkun għandu jerġa' jiddawwar f'pożizzjoni wieqfa, u s-siringa tal-ħalq għandha tinqala' billi tinklewa bil-mod 'il barra mill-flixxkun.
8. Id-doża għandha tingħata ġol-ħalq immedjatement (mingħajr dilwizzjoni) sabiex jiġi evitat t-tagħqid fis-siringa tal-ħalq. Is-siringa tal-ħalq għandha titbattal **bil-mod** biex tkun tista' tittiehed id-doża; għafis rapidu tal-medicina jista' jwassal sabiex persuna tifga.
9. L-għatu bil-kamin li ma jinfetax mit-tfal għandu jitpoġġa lura f'postu immedjatement wara l-użu. L-adapter tal-flixxkun m'għandux jitneħħa.
10. Il-flixxkun jista' jinħażen f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C jew fi frigg.

#### Tindif

Is-siringa tal-ħalq għandha titnaddaf **immedjatement** bl-ilma. It-tubu u l-plaġer għandhom jiġu sseparati u għandhom jitlaħħu t-tnejn li huma bl-ilma. L-ilma żejjed għandu jitneħħa u s-siringa tal-ħalq għandha tiġi żarmata u tithalla tinxef sakemm ikun hemm bżonn li terġa' tintrama għad-dożaġġ li jkun imiss.

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
L-Isvezja

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/303/005

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2005  
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Jannar 2010

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

### **2 mg, 5 mg, 10 mg u 20 mg kapsuli ibsin:**

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

### **4 mg/mL suspensjoni orali:**

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Orfadin 2 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 5 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 10 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 20 mg kapsuli iebsin  
Nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 2 mg ta' nitisinone  
Kull kapsula fiha 5 mg ta' nitisinone  
Kull kapsula fiha 10 mg ta' nitisinone  
Kull kapsula fiha 20 mg ta' nitisinone

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.



**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA'L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Orfadin 2 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 5 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 10 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 20 mg kapsuli iebsin  
Nitisinone  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**5. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

2 mg: Aħżen fi friġġ. Il-prodott jista' jinhażen għal perjodu wiehed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandu jintrema.

Data meta tneħħa mill-friġġ:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Aħżen fi friġġ. Il-prodott jista' jinhażen għal perjodu wiehed ta' 3 xhur f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandu jintrema.

Data meta tneħħa mill-friġġ:

**6. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**7. IL-KONTENUT SKONT PARTI INDIVIDWALI**

60 kapsula

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Orfadin 4 mg/ml suspensjoni orali  
Nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml fih 4 mg nitisinone.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni orali  
1 flixkun ta' 90 ml, 1 adapter ta' flixkun, 3 siringi tal-ħalq (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa qabel l-użu.  
Għal użu orali biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żommu wieqaf.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/303/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Orfadin 4 mg/ml

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Orfadin 4 mg/ml suspensjoni orali  
Nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml fih 4 mg nitisinone.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni orali  
90 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa qabel l-użu.  
Għal użu orali biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żommu wieqaf.

Il-prodott jista' jinhażen għal perjodu wiehed ta' xahrejn f' temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

Data meta jitnehħa mill-frigg:

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/303/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Orfadin 2 mg kapsuli iebsin**

**Orfadin 5 mg kapsuli iebsin**

**Orfadin 10 mg kapsuli iebsin**

**Orfadin 20 mg kapsuli iebsin**

nitisinone

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Orfadin u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Orfadin
3. Kif għandek tiehu Orfadin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Orfadin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Orfadin u għal xiex jintuza

Is-sustanza attiva ta' Orfadin hija nitisinone. Din il-medicina tintuza għall-kura ta' marda rari msejha tirosinemija ereditarja tip 1 fl- adulti, adolexxenti u fit-tfal (f'kull medda ta' età).

F'din il-marda, għismek ma jkunx kapaċi jkisser kompletament l-amino acid tyrosine (amino acids huma blokko tal-bini tal-proteini tagħna), b'hekk jiffirma sustanzi ta' ħsara. Dawn is-sustanzi jakkumulaw f'għismek. Orfadin jimblokka t-tkissir ta' tyrosine u s-sustanzi li jagħmlu l-ħsara ma jiffurmawx.

Għandek issegwi dieta speċjali meta tkun qed tiehu din il-medicina, għax tyrosine jibqa' f'għismek. Din id-dieta speċjali hija bbażata fuq kontenut baxx ta' tyrosine u ta' phenylalanine (amino acidu ieħor).

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Orfadin

##### Tihux Orfadin

- jekk inti allergiku/a għal nitisinone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, ara s- sezzjoni "Tqala u treddigh".

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Orfadin.

- Għajnejk se jiġu ċċekkjati minn oftalmologista qabel u b' mod regolari matul it-trattament b' nitisinone. Jekk ikollok għajnejk homor jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' effetti fuq l-għajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal eżami tal-għajnejn. Problemi ta' għajnejn, ara sezzjoni 4, jistgħu jkunu sinjal ta' kontroll inadegwat tad-dieta.



Matul il-kura, sejr in jittiehdulek kampjuni tad-dem m sabiex it-tabib tieghek ikun jista' jiccek kja jekk il-kura hijiex adegwata u biex jaççerta ruhu li m'hemm l-ebda effett sekondarju possibbli li jkun qed jikkawza disturbi tad-dem m.

Il-fwied tieghek ser ikun iccek kjat f'intervalli regolari, ghax il-marda taffettwa l-fwied.

It-tabib tieghek ghandu jaghmillek zjara ta' segwitu kull 6 xhur. Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji, huma rakkomandati intervalli iqsar.

### **Medicini ohra u Orfadin**

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Orfadin jista' jinterferixxi mal-effett ta' medicini ohra, bhal:

- Medicini ghall-epilessija (bhal phenytoin)
- Medicini kontra t-tagħqid tad-dem m (bhal warfarin)

### **Orfadin ma' ikel**

Jekk tibda kura billi tiehdu mal-ikel, huwa rakkomandat li tkompli tiehdu flimkien mal-ikel tul il-kors kollu tal-kura tieghek.

### **Tqala u treddigh**

Is-sigurtà ta' din il-medicina ma gietx studjata f'nisa tqal u f'nisa li jkunu qegħdin ireddghu.

Jekk jogħgħbok ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Jekk toħroġ tqila, għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament.

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, ara s- sezzjoni "Tihux Orfadin".

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina għandha effett zghir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk tesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vistai, ssuqx u thaddimx magni, sakemm il-vista terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

## **3. Kif għandek tiehu Orfadin**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iccek kja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Il-kura b' din il-medicina għandha tinbeda u tigi mmanigġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-marda (tirosinemia ereditarja tat-tip HT-1).

Id-doza rakkomandata ta' kuljum hija ta' 1 mg/kg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija mill-ħalq. It-tabib tieghek sejjer jagħustalek id-doza individwalment.

Hu rakkomandat li tagħti d-doza darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doza totali ta' kuljum f'zewġ għotjiet kuljum f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Jekk ikollok problemi biex tibla' l-kapsuli, tista' tiftaħ il-kapsula u thallat it-trab ma' ammont zghir ta' ilma jew ma' dieta tal-formula immedjatament qabel tiehodha.

### **Jekk tiehu Orfadin aktar milli suppost**

Jekk hadt aktar milli suppost minn din il-medicina, inti għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek mill-iktar fis possibbli.

### **Jekk tinsa tiehu Orfadin**

M'għandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doza, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

## **Jekk tiegħaf tiehu Orfadin**

Jekk għandek l-impressjoni li l-medicina mhijiex qiegħda taħdem kif suppost, kellem lit-tabib tiegħek. La għandek tibdel id-doża u lanqas twaqqaf il-kura mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji relatati mal-għajnejn, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal eżami tal-għajnejn. Kura b'нитisinone twassal għal livelli oghla ta' tyrosine fid-demm li jistgħu jikkawżaw sintomi relatati mal-għajnejn. Effetti sekondarji komuni relatati mal-għajnejn (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) kkawżati minn livelli ta' tyrosine oghla huma infjammazzjoni fl-għajn (konguntivite), opacità u infjammazzjoni fil-kornea (keratite), sensitività għad-dawl (fotofobija) u ugiġh fl-għajnejn. Infjammazzjoni tal-kappell tal-għajn (blefarite) huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

### Effetti sekondarji komuni oħra

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets (tromboċitopenja) u ċelloli bojod tad-demm (lewkopenja), nuqqas ta' ċerti ċelloli bojod tad-demm (granuloċitopenja).

### Effetti sekondarji mhux komuni oħra

- zieda fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demm (lewkoċitosi),
- ħakk (prurite), infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite sfoljattiva), raxx.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Orfadin**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-flixxkun u fuq il-kaxxa tal-kartun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Il-prodott jista' jinħażen għal perjodu wieħed ta' xahrejn (għall-kapsula ta' 2 mg) jew 3 xhur (għall-kapsuli ta' 5 mg, 10 mg u 20 mg) f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandu jintrema.

Tinsiex tikteb fuq il-flixxkun id-data ta' meta nehhejtu minn ġol-friġġ.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Orfadin

Is-sustanza attiva hi nitisinone.

*Orfadin 2 mg*: Kull kapsula fiha 2 mg ta' nitisinone.

*Orfadin 5 mg*: Kull kapsula fiha 5 mg ta' nitisinone.

*Orfadin 10 mg*: Kull kapsula fiha 10 mg ta' nitisinone.

*Orfadin 20 mg*: Kull kapsula fiha 20 mg ta' nitisinone.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula:

Starch, pregelatinised (mill-maize)

Qoxra tal-kapsula:

ġelatina

titanium dioxide (E 171)

Linka tal-istampar:

iron oxide (E 172)

shellac

propylene glycol

idrossidu tal-ammonju

### Kif jidher Orfadin u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli huma bojod, opaki, ibsin u magħmula minn ġelatina, bil-kliem “NTBC” u l-qawwa “2 mg”, “5 mg”, “10 mg” jew “20 mg”, stampata bl-iswed fuqhom. Il-kapsula fiha trab abjad jew abjad jagħti fil-griż.

Il-kapsuli huma ppakkjati fi fliexken tal-plastik b'għotjien li ma jistgħux jitbagħbsu. Kull flixkun fih 60 kapsula.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

### Manifattur

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

L-Isvezja

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Orfadin 4 mg/mL suspensjoni orali nitisinone

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Orfadin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Orfadin
3. Kif għandek tiehu Orfadin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Orfadin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Orfadin u għal xiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Orfadin hija nitisinone. Din il-medicina tintuża għall-kura ta' marda rari msejha tirosinemija ereditarja tip 1 fl- adulti, adolexxenti u fit-tfal (f'kull medda ta' età).

F'din il-marda, gismek ma jkunx kapaċi jkisser kompletament l-amino acid tyrosine (amino acids huma blokko tal-bini tal-proteini tagħna), b'hekk jiffirma sustanzi ta' ħsara. Dawn is-sustanzi jakkumulaw f'gismek. Orfadin jimblokka t-tkissir ta' tyrosine u s-sustanzi li jagħmlu l-ħsara ma jiffurmaxx.

Għandek issegwi dieta speċjali meta tkun qed tiehu din il-medicina, għax tyrosine jibqa' f'gismek. Din id-dieta speċjali hija bbażata fuq kontenut baxx ta' tyrosine u ta' phenylalanine (amino acidu ieħor).

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Orfadin

##### Tihux Orfadin

- jekk inti allergiku/a għal nitisinone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (immiżzla fis-sezzjoni 6).

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, ara s- sezzjoni "Tqala u treddiġh".

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Orfadin.

- Għajnejk se jiġu ċċekkjati minn oftalmologista qabel u b'mod regolari matul it-trattament b'nitisinone. Jekk ikollok għajnejk ħomor jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' effett fuq l-għajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal eżami tal-għajnejn. Problemi ta' għajnejn, ara sezzjoni 4, jistgħu jkunu sinjal ta' kontroll inadegwat tad-dieta.

Matul il-kura, se jrin jittiehdulek kampjuni tad-demem sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk il-kura hijiex adegwata u biex jaċċerta ruħu li m'hemm l-ebda effetti sekondarju possibbli li jkun qed jikkawża disturbi tad-demem.

Il-fwied tiegħek ser ikun iċċekkjat f'intervalli regolari, għax il-marda taffettwa l-fwied.

It-tabib tieghek għandu jagħmillek żjara ta' segwitu kull 6 xhur. Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji, huma rakkomandati intervalli iqsar.

### **Mediċini oħra u Orfadin**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Orfadin jista' jinterferixxi mal-effett ta' mediċini oħra, bħal:

- Mediċini għall-epilessija (bħal phenytoin)
- Mediċini kontra t-tagħqid tad-demem (bħal warfarin)

### **Orfadin ma' ikel**

Huwa rakkomandat li s-suspensjoni orali tittiehed mal-ikel.

### **Tqala u treddigh**

Is-sigurtà ta' din il-mediċina ma gietx studjata f'nisa tqal u f'nisa li jkunu qegħdin iredgħu.

Jekk jogħgħbok ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Jekk toħroġ tqila, għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatement.

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, ara s- sezzjoni "Tieħux Orfadin".

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina għandha effett żgħir fuq il-ħıla biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk tesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vistai, ssuqx u thaddimx magni, sakemm il-vista terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

### **Orfadin fih sodium, glycerol u sodium benzoate**

Dan il-prodott mediċinali fih 0.7 mg (0.03 mmol) ta' sodium f'kull mL.

Doża ta' 20 mL ta' suspensjoni orali (10 g ta' glycerol) jew aktar tista' tikkawża wġiġħ ta' ras, dardir u dijarrea.

Sodium benzoate jista' jżid is-suffeġra (sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn) fi trabi tat-twelid bis-suffeġra li jitwiieldu qabel iż-żmien u dawk li jitwiieldu wara l-perjodu normali ta' tqala u din tista' tiżviluppa f'kernicterus (ħsara fil-moħħ dovuta għal depożiti ta' bilirubina fil-moħħ). Il-livelli tal-bilirubina (sustanza li tikkawża s-sfurija tal-ġilda jekk tkun preżenti f'livelli għoljin) fid-demem tat-tarbija tat-twelid se jiġu mmonitorjati mill-qrib. Jekk il-livelli jkunu oġħla b'mod notevoli milli suppost ikunu, b'mod speċjali fi trabi prematuri b'fatturi ta' riskju bħal aċidożi (pH baxx wisq fid-demem) u livell baxx ta' albumina (proteina fid-demem), tiġi kkunsidrata l-kura bil-kapsuli Orfadin minflok suspensjoni orali sakemm il-livelli ta' bilirubin fil-plasma jiġu normalizzati.

## **3. Kif għandek tiehu Orfadin**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

### **Segwi l-istruzzjonijiet mogħtija hawn taħt bir-reqqa għall-preparazzjoni u l-għoti tad-doża, sabiex tiżgura li tingħata d-doża korretta.**

Il-kura b'din il-mediċina għandha tinbeda u tiġi mmanigġjata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-marda (tirosinemia ereditarja tat-tip HT-1).

Id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' 1 mg/kg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija mill-ħalq. It-tabib tieghek sejjer jaġġustalek id-doża individwalment.

Hu rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Is-suspensjoni orali tittiehed b'siringa tal-ħalq direttament fil-ħalq mingħajr dilwizzjoni.

**Orfadin m'għandux jiġi injettat. Twaħħalx labra mas-siringa.**

### **Kif tipprepara d-doża li trid tinghata**

Id-doża li t-tabib tiegħek jordnalek biex tieħu għandha tinghata f' **mL ta' suspensjoni** u mhux f' mg. Dan peress li s-siringa tal-ħalq li tintuża biex tingħibed id-doża korretta mill-flixxun hija mmarkata f' mL. **Jekk ir-riċetta tiegħek hija f' mg, ikkuntattja lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek għal parir.**

Il-pakkett fih flixxun ta' mediċina b'għatu, adapter tal-flixxun u tliet siringi tal-ħalq (1 mL, 3 mL u 5 mL). Dejjem uża waħda mis-siringi tal-ħalq pprovduti biex tieħu l-mediċina.

- Is-siringa tal-ħalq ta' 1 mL (l-iżgħar siringa tal-ħalq) hija mmarkata minn 0.1 mL sa 1 mL bi gradwazzjonijiet minuri ta' 0.01 mL. Tintuża għall-kejl ta' doži ta' inqas minn jew sa 1 mL.
- Is-siringa tal-ħalq ta' 3 mL (is-siringa tal-ħalq tad-daqs tan-nofs), hija mmarkata minn 1 mL sa 3 mL bi gradwazzjonijiet minuri ta' 0.1 mL. Tintuża għall-kejl ta' doži ta' aktar minn 1 mL u sa 3 mL.
- Is-siringa tal-ħalq ta' 5 mL (l-akbar siringa tal-ħalq), hija mmarkata minn 1 mL sa 5 mL bi gradwazzjonijiet minuri ta' 0.2 mL. Tintuża għall-kejl ta' doži ta' aktar minn 3 mL.

Huwa importanti li tuża s-siringa tal-ħalq korretta meta tieħu l-mediċina. It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek se jjer jagħtik parir dwar liema siringa tal-ħalq għandek tuża skont id-doża li jkun ordnalek.

### Kif tipprepara flixxun ġdid ta' mediċina sabiex jintuża għall-ewwel darba:

Qabel ma tieħu l-ewwel doża, għandek tħawwad il-flixxun bis-saħħa peress li meta jinħażen fit-tul, il-frak jifforma kejk solidu f' qiegħ il-flixxun. Segwi l-istruzzjonijiet hawn taħt:

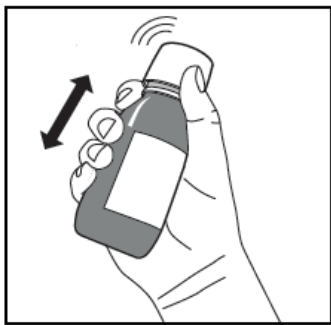


Figura A.

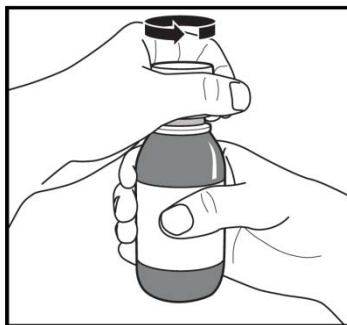


Figura B.

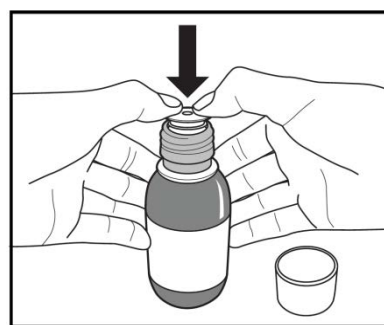


Figura C.

1. Nehħi l-flixxun mill-frigġ. Osserva d-data meta toħroġ il-flixxun mill-frigġ fuq it-tikketta tal-flixxun.
2. Ħawwad il-flixxun bis-saħħa għal tal-anqas **20 sekonda** sakemm il-kejk solidu fil-qiegħ tal-flixxun ikun inħall kompletament (Figura A).
3. Nehħi l-għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal billi tagħfsu 'l isfel b' mod sod u ddawwru lejn ix-xellug (Figura B).
4. Poġġi l-flixxun miftuħ fuq mejda. Imbotta l-adapter tal-plastik b' mod sod lejn l-għonq tal-flixxun sa fejn tkun tista' (Figura C) u aghlaq il-flixxun bl-għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.

Għal dożaġġ sussegwenti ara l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt: 'Kif tipprepara doża ta' mediċina'.

## Kif tipprepara doża ta' medicina

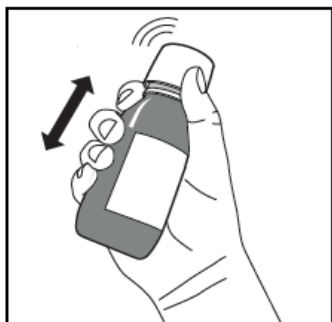


Figura D.

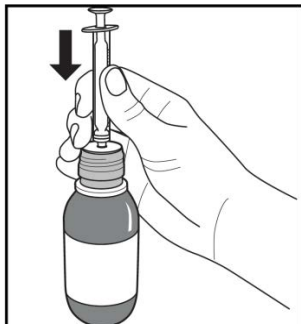


Figura E.

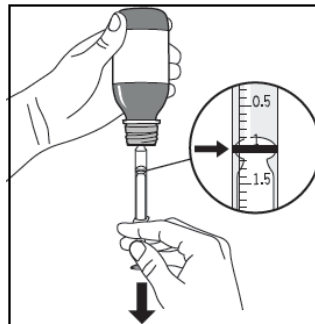


Figura F.

1. Ħawwad il-flixxun bis-saħħa għal **tal-anqas 5 sekondi** (Figura D).
2. Immedjatement wara, iftaħ il-flixxun billi tneħhi l-ghatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.
3. Imbotta l-plaᅅger għos-siringa tal-ħalq kollu kemm hu.
4. Żomm il-flixxun f'pożizzjoni wieqfa u dahħal is-siringa tal-ħalq b'mod sod fit-toqba, fin-naħa ta' fuq tal-flixxun (Figura E).
5. Dawwar b'attenzjoni l-flixxun rasu 'l isfel bis-siringa tal-ħalq mdaħħla (Figura F).
6. Sabiex tiġbed id-doża ordnata (mL), iġbed il-plaᅅger **bil-mod** 'l isfel sakemm it-tarf ta' fuq tač-čirku l-iswed ikun eżattament livell mal-immmarkar b'linja tad-doża (Figura F). Jekk tara xi bżieżaq tal-arja għos-siringa tal-ħalq mimlija, imbotta l-plaᅅger 'il fuq sakemm jitilqu l-bżieżaq tal-arja. Imbagħad erġa' mbotta l-plaᅅger 'l isfel sakemm ič-čirku l-iswed ikun eżattament f'livell mal-immmarkar b'linja tad-doża.
7. Erġa' dawwar il-flixxun f'pożizzjoni wieqfa. Aqla' s-siringa tal-ħalq billi tilwiha bil-mod 'il barra mill-flixxun.
8. Id-doża għandha tingħata għol-ħalq immedjatement (mingħajr dilwizzjoni) sabiex jiġi evitat għaqid fis-siringa tal-ħalq. Is-siringa tal-ħalq għandha titbattal **bil-mod** biex tkun tista' tittiehed id-doża; għafis rapidu tal-medicina jista' jwassal sabiex persuna tifga.
9. Poġġi lura f'postu l-ghatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal immedjatement wara l-użu. L-adapter tal-flixxun ma għandux jitneħħa.
10. Il-flixxun jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 25°C).

### Tindif:

Naddaf is-siringa tal-ħalq **immedjatement** bl-ilma. Issepara t-tubu u l-plaᅅger u laħlahhom it-tnejn li huma bl-ilma. Neħhi l-ilma żejjed u ħalli s-siringa tal-ħalq żarmata tinxf sakemm ikollok bżonn terġa' tarmaha għad-dożaġġ li jmiss.

### Jekk tieħu Orfadin aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar milli suppost minn din il-medicina, inti għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek mill-iktar fis possibbli.

### Jekk tinsa tieħu Orfadin

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk tinsa tieħu doża, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### Jekk tieqaf tieħu Orfadin

Jekk għandek l-impressjoni li l-medicina mhijiex qieghda taħdem kif suppost, kellem lit-tabib tiegħek. La għandek tibdel id-doża u lanqas twaqqaf il-kura mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji relatati mal-għajnejn, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal eżami tal-għajnejn. Kura b'нитisinone twassal għal livelli oġhla ta' tyrosine fid-demm li jistgħu jikkawżaw sintomi relatati mal-għajnejn. Effetti sekondarji komuni relatati mal-għajnejn (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) kkawżati minn livelli ta' tyrosine oġhla huma infjammazzjoni fl-għajn (konguntivite), opacità u infjammazzjoni fil-kornea (keratite), sensitività għad-dawl (fotofobija) u uġiġh fl-għajnejn. Infjammazzjoni tal-kappell tal-għajn (blefarite) huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

##### Effetti sekondarji komuni oħra

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets (tromboċitopenja) u ċelloli bojod tad-demm (lewkopenja), nuqqas ta' ċerti ċelloli bojod tad-demm (granuloċitopenja).

##### Effetti sekondarji mhux komuni oħra

- zieda fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demm (lewkoċitosi),
- ħakk (prurite), infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite sfoljattiva), raxx.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif taħzen Orfadin

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-flixxkun u fuq il-kaxxa tal-kartun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-flixxkun wieqaf.

Wara li tinfetah għall-ewwel darba, il-medicina tista' tinhażen għal perjodu wiehed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandha tintrema.

Tinsiex tikteb fuq il-flixxkun id-data ta' meta nehhejtu minn ġol-frigg.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

#### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

##### **X'fih Orfadin**

- Is-sustanza attiva hi nitisinone. Kull mL fih 4 mg ta' nitisinone.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hydroxypropyl methylcellulose, glycerol (ara sezzjoni 2), polysorbate 80, sodium benzoate (E211) (ara sezzjoni 2), citric acid monohydrate, sodium citrate (ara sezzjoni 2), aroma tal-frawli (artifċjali) u ilma ppurifikat.



**Kif jidher Orfadin u l-kontenut tal-pakkett**

Is-suspensjoni orali hi suspensjoni opaka bajda ffit eħxen. Qabel ma tħawwad il-flixkun, tista' tkun tidher qisha kejk solidu fil-qiegh u likwidu xi ffit opalexenti.

Hija pprovduta fi flixkun tal-ħgieg kannella ta' 100 mL b'ghatu abjad bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.

Kull flixkun fih 90 mL ta' suspensjoni.

Kull pakkett fih flixkun wieħed, adapter tal-flixkun wieħed u tliet siringi tal-ħalq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

**Manifattur**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

L-Isvezja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.