

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orfadin 2 mg harde capsules  
Orfadin 5 mg harde capsules  
Orfadin 10 mg harde capsules  
Orfadin 20 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat 2 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 5 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 10 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 20 mg nitisinon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

Wit-opake capsules (6x16 mm) met de aanduiding “NTBC 2mg” op de body van de capsule ingedrukt in zwart.

Wit-opake capsules (6x16 mm) met de aanduiding “NTBC 5mg” op de body van de capsule ingedrukt in zwart.

Wit-opake capsules (6x16 mm) met de aanduiding “NTBC 10mg” op de body van de capsule ingedrukt in zwart.

Wit-opake capsules (6x16 mm) met de aanduiding “NTBC 20mg” op de body van de capsule ingedrukt in zwart.

De capsules bevatten een wit tot gebroken wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van volwassen en pediatrie (in elk leeftijdsbereik) patiënten met bevestigde diagnose van erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) in combinatie met beperking van tyrosine en fenylalanine in de voeding.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De nitisinonbehandeling moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van HT-1 patiënten.

#### Dosering

Behandeling van alle genotypes van de ziekte dient zo vroeg mogelijk te worden gestart om de algehele overlevingskans te vergroten en complicaties zoals leverinsufficiëntie, leverkanker en nieraandoeningen te vermijden. Naast de nitisinonbehandeling is een dieet nodig arm aan fenylalanine en tyrosine en dit moet worden gevolgd door de controle van plasma aminozuren (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De aanbevolen dagelijkse startdosis bij de pediatrie en volwassen populatie is 1 mg/kg lichaamsgewicht die oraal wordt toegediend. De dosis nitisinon dient individueel te worden aangepast. Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten

met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

#### *Aanpassen van de dosering*

Tijdens normale monitoring, is het gebruikelijk urine succinylaceton, leverfunctietests en alfa-fetoproteïneniveaus (zie rubriek 4.4) te controleren. Als urine succinylaceton een maand na de aanvang van de nitisinonbehandeling nog steeds wordt waargenomen, moet de nitisinondosis worden verhoogd tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan nodig zijn op basis van de evaluatie van alle biochemische parameters. Deze dosering moet worden beschouwd als de maximale dosering voor alle patiënten.

Als de biochemische reactie bevredigend is, moet de dosering alleen worden aangepast aan het toegenomen lichaamsgewicht.

Tijdens de aanvang van de therapie, na overschakeling van een tweemaaldaagse dosering naar een eenmaaldaagse dosering of als er een verslechtering optreedt, kan het echter naast bovenstaande tests nodig zijn om alle beschikbare biochemische parameters scherper te bewaken (d.w.z. plasma succinylaceton, urine 5-aminolevulinaat (ALA) en erythrocyte porfobilinogeen (PBG)-synthase-activiteit).

#### *Speciale populaties*

Er zijn geen specifieke dosisaanbevelingen voor oudere patiënten of voor patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

#### *Pediatrische patiënten*

De dosisaanbeveling in mg/kg lichaamsgewicht is hetzelfde voor kinderen en volwassenen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

#### Wijze van toediening

De capsule mag worden geopend en de inhoud opgelost in een kleine hoeveelheid water of in de voorgeschreven dieetvoeding onmiddellijk voor de inname.

Orfadin is ook verkrijgbaar als een 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik voor pediatrische patiënten die moeilijk capsules kunnen doorslikken.

Aanbevolen wordt dat als de nitisinonbehandeling begonnen is met voedselinname, dit op routinebasis te handhaven, zie rubriek 4.5.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Moeders die nitisinon nemen moeten geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Controle van plasma tyrosineniveaus

Geadviseerd wordt een spleetlamponderzoek van de ogen uit te voeren voor de aanvang van de nitisinonbehandeling en daarna regelmatig, ten minste eenmaal per jaar. Een patiënt die zichtstoornissen vertoont tijdens de behandeling met nitisinon moet onverwijld door een oogarts worden onderzocht. Vastgesteld dient te worden dat de patiënt zich houdt aan zijn/haar dieetvoorschrift en de plasma tyrosine concentratie dient te worden gemeten. Er dient een beperkter tyrosine en fenylalanine dieet te worden voorgeschreven als het plasma tyrosine niveau boven 500 micromol/l ligt. Geadviseerd wordt

om de plasma tyrosine concentratie niet te verlagen door vermindering of stopzetting van nitisinon, omdat het metabole defect kan resulteren in een verslechtering van de klinische toestand van de patiënt.

#### Controle van de lever

De leverfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd via leverfunctietests en lever beeldvorming. Geadviseerd wordt ook de serum alfa-fetoproteïneconcentraties te controleren. Een verhoging van de serum alfa-fetoproteïneconcentratie kan een teken zijn van een inadequate behandeling. Patiënten met toenemende alfa-fetoproteïne of tekenen van knobbeltjes in de lever moeten altijd worden geëvalueerd op hepatische maligniteit.

#### Controle van bloedplaatjes en witte bloedcellen (WBC)

Geadviseerd wordt om het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen regelmatig te controleren, omdat enkele gevallen van reversibele trombocytopenie en leukopenie zijn waargenomen tijdens klinische evaluatie.

Klinische en biologische opvolging van de patiënten dient iedere 6 maanden uitgevoerd te worden. In geval van neveneffecten zijn kortere intervallen tussen iedere patiëntenopvolging aanbevolen.

#### Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Nitisinon is een matig sterke CYP 2C9-remmer. Daarom kan een behandeling met nitisinon leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP 2C9 worden gemetaboliseerd. Patiënten die met nitisinon worden behandeld en gelijktijdig ook met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die gemetaboliseerd worden via CYP 2C9, zoals warfarine en fenytoïne, moeten zorgvuldig worden gemonitord. Een aanpassing van de dosis van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Nitisinon wordt *in vitro* gemetaboliseerd door CYP 3A4 en daarom kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn als nitisinon gelijktijdig wordt toegediend met remmers of activators van dit enzym.

Op basis van gegevens van een klinisch onderzoek naar interacties met 80 mg nitisinon bij *steady state* is nitisinon een matig sterke remmer van CYP 2C9 (2,3-voudige stijging van de AUC van tolbutamide). Daarom kan een behandeling met nitisinon leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP 2C9 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4). Nitisinon is een zwakke inductor van CYP 2E1 (daling met 30% van de AUC van chloorzoxazon) en een zwakke remmer van OAT1 en OAT3 (1,7-voudige stijging van de AUC van furosemide), terwijl nitisinon geen remmende invloed had op CYP 2D6 (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen formele voedselinteracties onderzocht uitgevoerd met harde capsules Orfadin. Nitisinon is echter gelijktijdig met voedsel toegediend tijdens het vergaren van gegevens over werking en veiligheid. Vandaar dat wij adviseren, dat als de nitisinonbehandeling met harde capsules Orfadin begonnen wordt met voedsel dit wordt voortgezet als gebruikelijke procedure, zie rubriek 4.2.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nitisinon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Orfadin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nitisinon noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of nitisinon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dierstudies zijn schadelijke postnatale effecten gebleken via blootstelling aan nitisinon in melk. Daarom moeten moeders die

nitisinon gebruiken geen borstvoeding geven omdat een risico voor de zuigeling niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.3 en 5.3).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een nadelige invloed van nitisinon op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Orfadin heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen met betrekking tot de ogen (zie rubriek 4.8) kunnen het gezichtsvermogen beïnvloeden. Als het gezichtsvermogen wordt beïnvloed, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines gebruiken totdat het voorval verdwenen is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Door zijn werkingsmodus verhoogt nitisinon de tyrosineniveaus bij alle met nitisinon behandelde patiënten. Bijwerkingen die verband houden met het oog, zoals oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie en oogpijn, die in verband staan met verhoogde tyrosineniveaus, komen daardoor vaak voor. Andere vaak voorkomende bijwerkingen omvatten trombocytopenie, leukopenie en granulocytopenie. Exfoliatieve dermatitis kan soms optreden.

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die hieronder worden opgesomd naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en absolute frequentie, zijn gebaseerd op gegevens van een klinisch onderzoek en het gebruik nadat het medicijn op de markt was gebracht. Frequentie wordt omschreven als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>MedDRA-systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Soms	Leukocytose
Oogaandoeningen	Vaak	Oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie, oogpijn
	Soms	Blefaritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Exfoliatieve dermatitis, erythemateuze huiduitslag, jeuk
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde tyrosineniveaus

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een nitisinonbehandeling leidt tot verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde niveaus tyrosine zijn in verband gebracht met ooggerelateerde bijwerkingen, zoals bijv. corneatroebeling en hyperkeratotische laesies. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het dieet moet de toxiciteit die verband houdt met dit type tyrosinemie door verlaging van de tyrosineniveaus beperken (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken was granulocytopenie alleen in soms voorkomende gevallen ernstig ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en hield geen verband met infecties. Bijwerkingen die van invloed zijn op de MedDRA-systeem/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' namen tijdens de voortgezette nitisinonbehandeling af.

### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel is hoofdzakelijk gebaseerd op pediatrische patiënten omdat de nitisinonbehandeling gestart moet worden zo gauw de diagnose erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is vastgesteld. Uit klinisch onderzoek en gegevens nadat het middel op de markt was gebracht, blijken er geen indicaties te zijn dat het veiligheidsprofiel verschillend is in de verschillende subgroepen van pediatrische patiënten of verschilt van het veiligheidsprofiel van volwassen patiënten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Accidentele inname van nitisinon door mensen met een normaal voedingspatroon zonder beperking voor tyrosine en fenylalanine, resulteert in verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde tyrosineniveaus zijn in verband gebracht met toxiciteit voor ogen, huid en het zenuwstelsel. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het voedingspatroon moet toxiciteit in verband met dit type tyrosinemie beperken. Er is geen informatie beschikbaar over specifieke behandeling van overdosis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige maagdarmkanaal- en metabolismeproducten, Diverse maagdarmkanaal- en metabolismeproducten. ATC-code: A16A X04.

### Werkingsmechanisme

Het biochemisch defect in erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is een deficiëntie aan fumarylacetoacetaathydrolyase, dat het eindenzym is van de tyrosine katabole weg. Nitisinon is een competitieve remmer van 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxygenase, een enzym dat voorafgaat aan fumarylacetoacetaathydrolyase in de tyrosine katabole weg. Door het normale katabolisme van tyrosine in patiënten met HT-1 te remmen, voorkomt nitisinon de accumulatie van de toxische metabolieten maleylacetoacetaat en fumarylacetoacetaat. Bij patiënten met HT-1, worden deze metabolieten omgevormd tot de toxische metabolieten succinylaceton en succinylacetoacetaat. Succinylaceton remt de porfyriene synthese weg die leidt tot de accumulatie van 5-aminolevulinaat.

### Farmacodynamische effecten

Nitisinonbehandeling leidt tot genormaliseerd porfyriene metabolisme met normale erytrocyt porfobilinogeensynthase-activiteit en urine 5-aminolevulinaat, verminderde urine uitscheiding van succinylaceton, verhoogde plasma tyrosineconcentratie en verhoogde urine uitscheiding van fenolzuren. Beschikbare gegevens van een klinisch onderzoek geven aan dat in meer dan 90% van de patiënten urine succinylaceton werd genormaliseerd tijdens de eerste week van behandeling. Succinylaceton mag niet detecteerbaar zijn in urine of plasma als de nitisinon dosis op de juiste wijze is ingesteld.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische onderzoek was een *open-label* onderzoek zonder controlegroep. De frequentie van dosering tijdens het onderzoek was tweemaal daags. De overlevingskans na een behandeling van 2, 4 en 6 jaar met nitisinon wordt in de tabel hieronder samengevat.

NTBC-onderzoek (N=250)			
Leeftijd bij aanvang van de behandeling	2 jaar	4 jaar	6 jaar
≤ 2 maanden	93%	93%	93%
≤ 6 maanden	93%	93%	93%
> 6 maanden	96%	95%	95%
Totaal	94%	94%	94%

Uit de gegevens van een onderzoek dat als historisch controle-onderzoek werd gebruikt (van Spronsen *et al.*, 1994), is de volgende overlevingskans aangetoond.

Leeftijd wanneer de symptomen voor het eerst optraden	1 jaar	2 jaar
< 2 maanden	38%	29%
> 2-6 maanden	74%	74%
> 6 maanden	96%	96%

Men constateerde dat behandeling met nitisinon resulteerde in een verminderd risico op het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom vergeleken met historische gegevens over behandeling met alleen dieetbeperking. Geconstateerd werd dat een vroege start van de behandeling een verdere risicoverlaging opleverde voor het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom.

De waarschijnlijkheid dat na 2, 4 en 6 jaar geen HCC optreedt tijdens behandeling met nitisinon voor patiënten die bij aanvang van de behandeling 24 maanden of jonger zijn en voor diegenen die bij aanvang van de behandeling ouder zijn dan 24 maanden, wordt in de tabel hieronder gegeven:

NTBC-onderzoek (N=250)							
	Aantal patiënten				Waarschijnlijkheid dat HCC niet optreedt (95% betrouwbaarheidsinterval)		
	Bij aanvang	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar
Alle patiënten	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Leeftijd bij aanvang ≤ 24 maanden	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Leeftijd bij aanvang > 24 maanden	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In een internationale enquête bij patiënten met HT-1 die in behandeling zijn met alleen dieetbeperking werd geconstateerd dat HCC werd gediagnosticeerd bij 18% van alle patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Bij 19 patiënten met HT-1 werd een onderzoek uitgevoerd ter evaluatie van de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van eenmaaldaagse dosering vergeleken met tweemaal daagse dosering. Er waren geen klinisch belangrijke verschillen in bijwerkingen of andere veiligheidsevaluaties tussen eenmaaldaagse en tweemaal daagse dosering. Geen enkele patiënt had detecteerbare waarden voor

succinylaceton (SA) aan het einde van de eenmaaldaagse behandelingsperiode. Het onderzoek duidt erop dat eenmaaldaagse toediening veilig en doeltreffend is voor patiënten van alle leeftijden. Gegevens zijn echter beperkt bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen formele onderzoeken naar absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie verricht met nitisinon. Na toediening van een enkele dosis nitisinon capsules 1 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 gezonde mannelijke vrijwilligers was de uiteindelijke halfwaardetijd (mediaan) van nitisinon in plasma 54 uur (lopend van 39 tot 86 uur). Een populatiefarmacokinetische analyse is uitgevoerd op een groep van 207 HT-1 patiënten. De klaring en halfwaardetijd werden bepaald op respectievelijk 0,0956 l/kg lichaamsgewicht/dag en 52,1 uur.

*In-vitro*-onderzoeken met menselijke levermicrosomen en cDNA in P450 enzymen hebben een beperkte invloed op de stofwisseling van CYP 3A4 te zien gegeven.

Op basis van gegevens van een klinisch onderzoek naar interacties met 80 mg nitisinon bij *steady state* veroorzaakte nitisinon een 2,3-voudige stijging van de  $AUC_{\infty}$  van het CYP 2C9-substraat tolbutamide, wat duidt op een matig sterke remming van CYP 2C9. Nitisinon veroorzaakte een daling met ongeveer 30% van de  $AUC_{\infty}$  van chloorzoxazon, wat duidt op een zwakke inductie van CYP 2E1. Nitisinon heeft geen remmende invloed op CYP 2D6, aangezien de toediening van nitisinon geen invloed had op de  $AUC_{\infty}$  van metoprolol. De  $AUC_{\infty}$  van furosemide was gestegen met een factor 1,7, wat duidt op een zwakke remming van OAT1/OAT3 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op de stofwisseling die gemedieerd wordt door CYP 1A2, 2C19 of 3A4 of een inducerende invloed heeft op CYP 1A2, 2B6 of 3A4/5. Het wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op transport dat gemedieerd wordt door P-gp, BCRP of OCT2. De plasmaconcentratie van nitisinon die in een klinische situatie wordt bereikt, heeft naar verwachting geen remmende invloed op transport dat gemedieerd wordt door OATP1B1, OATP1B3.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nitisinon heeft embryofetale toxiciteit aangetoond bij muis en konijn in klinisch relevante doseringsniveaus. Bij het konijn, gaf nitisinon een dosisgerelateerde toename te zien in misvormingen (hernia umbilicalis en fissura abdominalis) van een doseringsniveau, 2,5-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis (2 mg/kg/dag).

Een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij de muis gaf een statistisch significante verminderde overlevingskans en groei van de jongen te zien tijdens de speenperiode bij doseringsniveaus van respectievelijk 125- en 25-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis, met een trend naar een negatief effect op de overlevingskans van de jongen, dat begint vanaf een dosis van 5 mg/kg/dag. Bij ratten resulteerde blootstelling via melk in een lager gemiddeld gewicht bij de jongen en cornea laesies.

Geen mutagene maar een zwak clastogene activiteit werd waargenomen bij *in-vitro*-onderzoeken. Er werd geen bewijs gevonden van in vivo genotoxiciteit (muis micronucleus analyse en muizenlever ongeplande DNA-syntheseanalyse). In een 26 weken durend carcinogeniciteitsonderzoek bij transgene muizen (TgrasH2) is geen carcinogeen potentieel aangetoond voor nitisinon.



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)

#### Capsule omhulsel

gelatine

titanium dioxide (E 171)

#### Drukinkt

ijzeroxide zwart (E 172)

schellak

propyleenglycol

ammoniumhydroxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Tijdens de houdbaarheidsperiode kan de patiënt de capsules een enkele periode van 2 maanden (voor de capsule van 2 mg) of van 3 maanden (voor de capsules van 5, 10 en 20 mg) bewaren bij een temperatuur beneden 25°C, waarna het product moet worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HD polyethyleen fles met een speciaal tegen knoeierijen beveiligde LDPE dop met 60 capsules.

Elke verpakking bevat 1 fles.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Zweden

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2005

Datum van laatste verlenging: 19 januari 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orfadin 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 4 mg nitisinon.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml bevat:

natrium 0,7 mg (0,03 mmol)

glycerol 500 mg

natriumbenzoaat 1 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte, iets viskeuze opake suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen en pediatrische (in elk leeftijdsbereik) patiënten met bevestigde diagnose van erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) in combinatie met beperking van tyrosine en fenylalanine in de voeding.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De nitisinonbehandeling moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van HT-1 patiënten.

#### Dosering

Behandeling van alle genotypes van de ziekte dient zo vroeg mogelijk te worden gestart om de algehele overlevingskans te vergroten en complicaties zoals leverinsufficiëntie, leverkanker en nieraandoeningen te vermijden. Naast de nitisinonbehandeling is een dieet nodig arm aan fenylalanine en tyrosine en dit moet worden gevolgd door de controle van plasma aminozuren (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De aanbevolen dagelijkse startdosis bij de pediatrische en volwassen populatie is 1 mg/kg lichaamsgewicht die oraal wordt toegediend. De dosis nitisinon dient individueel te worden aangepast. Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

#### *Aanpassen van de dosering*

Tijdens normale monitoring, is het gebruikelijk urine succinylaceton, leverfunctietests en alfa-fetoproteïneniveaus (zie rubriek 4.4) te controleren. Als urine succinylaceton een maand na de aanvang van de nitisinonbehandeling nog steeds wordt waargenomen, moet de nitisinondosis worden verhoogd tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan nodig

zijn op basis van de evaluatie van alle biochemische parameters. Deze dosering moet worden beschouwd als de maximale dosering voor alle patiënten.

Als de biochemische reactie bevredigend is, moet de dosering alleen worden aangepast aan het toegenomen lichaamsgewicht.

Tijdens de aanvang van de therapie, na overschakeling van een tweemaaldaagse dosering naar een eenmaaldaagse dosering of als er een verslechtering optreedt, kan het echter naast bovenstaande tests nodig zijn om alle beschikbare biochemische parameters scherper te bewaken (d.w.z. plasma succinylaceton, urine 5-aminolevulinaat (ALA) en erythrocyte porfobilinogeen (PBG)-synthase-activiteit).

#### *Speciale populaties*

Er zijn geen specifieke dosisaanbevelingen voor oudere patiënten of voor patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

#### *Pediatrische patiënten*

De dosisaanbeveling in mg/kg lichaamsgewicht is hetzelfde voor kinderen en volwassenen.

Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

#### Wijze van toediening

De suspensie wordt met een doseerspuit voor orale toediening zonder verdunning toegediend in de mond van de patiënt. De doseerspuiten van 1 ml, 3 ml en 5 ml worden meegeleverd in de verpakking om de dosis in ml af te meten in overeenstemming met de voorgeschreven dosering. De doseerspuiten zijn geïndividueerd in stappen van respectievelijk 0,01 ml, 0,1 ml en 0,2 ml. De tabel hieronder geeft de dosisconversie (mg/ml) voor de drie maten doseerspuiten.

Tabellen voor dosisconversie voor respectievelijk de drie maten doseerspuiten voor orale toediening:

Doseer- spuit van 1 ml (marke- ringen van 0,01 ml)	Dosis Orfadin	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44
	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

Doseer- spuit van 3 ml (marke- ringen van 0,1 ml)	Dosis Orfadin	
	mg	ml
	4,5	1,1
	5,0	1,3
	5,5	1,4
	6,0	1,5
	6,5	1,6
	7,0	1,8
	7,5	1,9
	8,0	2,0
	8,5	2,1
	9,0	2,3
	9,5	2,4
	10,0	2,5
	10,5	2,6
	11,0	2,8
	11,5	2,9
	12,0	3,0

Doseer- spuit van 5 ml (marke- ringen van 0,2 ml)	Dosis Orfadin	
	mg	ml
	13,0	3,2
	14,0	3,6
	15,0	3,8
	16,0	4,0
	17,0	4,2
	18,0	4,6
	19,0	4,8
	20,0	5,0

#### *Belangrijke informatie over instructies voor gebruik:*

Voor elk gebruik is redispersie vereist door goed te schudden. Vóór redispersie kan het geneesmiddel lijken op een vaste koek met een iets opaalachtig supernatant. De dosis moet onmiddellijk na redispersie worden opgetrokken en toegediend.

Het is belangrijk dat de instructies die in rubriek 6.6 worden gegeven voor de bereiding en toediening van de dosis nauwlettend worden gevolgd, opdat de dosering nauwgezet plaatsvindt.

Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënt of diens verzorger adviseert over het gebruik van de doseerspuiten voor orale toediening om te verzekeren dat het juiste volume wordt toegediend en dat het recept in ml wordt toegediend.

Orfadin is ook verkrijgbaar in capsules van 2 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg, indien deze voor de patiënt geschikter worden geacht.

Aanbevolen wordt de suspensie voor oraal gebruik in te nemen bij de maaltijd, zie rubriek 4.5.

#### Voorzorgen die genomen moeten worden vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Aan de doseerspuit voor orale toediening mag geen naald, intraveneuze lijn of een ander hulpmiddel voor parenterale toediening worden bevestigd.

Orfadin is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Moeders die nitisinon nemen moeten geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Controle van plasma tyrosineniveaus

Geadviseerd wordt een spleetlamponderzoek van de ogen uit te voeren voor de aanvang van de nitisinonbehandeling en daarna regelmatig, ten minste eenmaal per jaar. Een patiënt die zichtstoornissen vertoont tijdens de behandeling met nitisinon moet onverwijld door een oogarts worden onderzocht. Vastgesteld dient te worden dat de patiënt zich houdt aan zijn/haar dieetvoorschrift en de plasma tyrosine concentratie dient te worden gemeten. Er dient een beperkter tyrosine en fenylalanine dieet te worden voorgeschreven als het plasma tyrosine niveau boven 500 micromol/l ligt. Geadviseerd wordt om de plasma tyrosine concentratie niet te verlagen door vermindering of stopzetting van nitisinon, omdat het metabole defect kan resulteren in een verslechtering van de klinische toestand van de patiënt.

#### Controle van de lever

De leverfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd via leverfunctietests en lever beeldvorming. Geadviseerd wordt ook de serum alfa-fetoproteïneconcentraties te controleren. Een verhoging van de serum alfa-fetoproteïneconcentratie kan een teken zijn van een inadequate behandeling. Patiënten met toenemende alfa-fetoproteïne of tekenen van knobbeltjes in de lever moeten altijd worden geëvalueerd op hepatische maligniteit.

#### Controle van bloedplaatjes en witte bloedcellen (WBC)

Geadviseerd wordt om het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen regelmatig te controleren, omdat enkele gevallen van reversibele trombocytopenie en leukopenie zijn waargenomen tijdens klinische evaluatie.

Klinische en biologische opvolging van de patiënten dient iedere 6 maanden uitgevoerd te worden. In geval van neveneffecten zijn kortere intervallen tussen iedere patiëntenopvolging aanbevolen.

#### Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Nitisinon is een matig sterke CYP 2C9-remmer. Daarom kan een behandeling met nitisinon leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP 2C9 worden gemetaboliseerd. Patiënten die met nitisinon worden behandeld en gelijktijdig ook met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die gemetaboliseerd worden via CYP 2C9, zoals warfarine en fenytoïne, moeten zorgvuldig worden gemonitord. Een aanpassing van de dosis van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

##### *Glycerol*

Elke ml bevat 500 mg. Een dosis van 20 ml suspensie voor oraal gebruik (10 g glycerol) of meer kan hoofdpijn, maagpijn en diarree veroorzaken.

##### *Natrium*

Elke ml bevat 0,7 mg (0,03 mmol).

##### *Natriumbenzoaat*

Elke ml bevat 1 mg. Toename van bilirubine nadat het uit albumine werd losgelaten, veroorzaakt door benzoëzuur en zijn zouten, kan leiden tot een verergering van geelzucht bij te vroeg geboren en voldragen pasgeborenen met geelzucht en tot de ontwikkeling van kernicterus (afzettingen van niet-geconjugeerde bilirubine in het hersenweefsel). Een nauwgezette monitoring van de plasmaspiegels van bilirubine bij de pasgeboren patiënt is daarom van groot belang. De bilirubinespiegels moeten worden gemeten voordat met de behandeling wordt gestart: in geval van uitgesproken verhoogde plasmaspiegels van bilirubine, met name bij premature patiënten met risicofactoren, zoals acidose en een lage albuminespiegel, moet behandeling met een passend afgewogen deel van een Orfadin-capsule worden overwogen in plaats van de suspensie voor oraal gebruik totdat de plasmaspiegel van niet-geconjugeerde bilirubine is genormaliseerd.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Nitisinon wordt *in vitro* gemetaboliseerd door CYP 3A4 en daarom kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn als nitisinon gelijktijdig wordt toegediend met remmers of activators van dit enzym.

Op basis van gegevens van een klinisch onderzoek naar interacties met 80 mg nitisinon bij *steady state* is nitisinon een matig sterke remmer van CYP 2C9 (2,3-voudige stijging van de AUC van tolbutamide). Daarom kan een behandeling met nitisinon leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP 2C9 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4). Nitisinon is een zwakke inductor van CYP 2E1 (daling met 30% van de AUC van chloorzoxazon) en een zwakke remmer van OAT1 en OAT3 (1,7-voudige stijging van de AUC van furosemide), terwijl nitisinon geen remmende invloed had op CYP 2D6 (zie rubriek 5.2).

Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van nitisinon-suspensie voor oraal gebruik, maar gelijktijdige inname met voedsel vermindert de absorptiesnelheid en leidt bijgevolg tot minder schommelingen in de serumconcentratie binnen een doseringsinterval. Daarom wordt geadviseerd de suspensie voor oraal gebruik met voedsel in te nemen, zie rubriek 4.2.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nitisinon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Orfadin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nitisinon noodzakelijk maakt.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of nitisinon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dierstudies zijn schadelijke postnatale effecten gebleken via blootstelling aan nitisinon in melk. Daarom moeten moeders die nitisinon gebruiken geen borstvoeding geven omdat een risico voor de zuigeling niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.3 en 5.3).

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een nadelige invloed van nitisinon op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Orfadin heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen met betrekking tot de ogen (zie rubriek 4.8) kunnen het gezichtsvermogen beïnvloeden. Als het gezichtsvermogen wordt beïnvloed, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines gebruiken totdat het voorval verdwenen is.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Door zijn werkingsmodus verhoogt nitisinon de tyrosineniveaus bij alle met nitisinon behandelde patiënten. Bijwerkingen die verband houden met het oog, zoals oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie en oogpijn, die in verband staan met verhoogde tyrosineniveaus, komen daardoor vaak voor. Andere vaak voorkomende bijwerkingen omvatten trombocytopenie, leukopenie en granulocytopenie. Exfoliatieve dermatitis kan soms optreden.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die hieronder worden opgesomd naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en absolute frequentie, zijn gebaseerd op gegevens van een klinisch onderzoek en het gebruik nadat het medicijn op de markt was gebracht. Frequentie wordt omschreven als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>MedDRA-systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Soms	Leukocytose
Oogaandoeningen	Vaak	Oogbindvliesontsteking, hoornvliesvertroebeling, keratitis, fotofobie, oogpijn
	Soms	Blefaritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Exfoliatieve dermatitis, erythemateuze huiduitslag, jeuk
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde tyrosineniveaus

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een nitisinonbehandeling leidt tot verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde niveaus tyrosine zijn in verband gebracht met ooggerelateerde bijwerkingen, zoals bijv. corneatroebeling en hyperkeratotische laesies. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het dieet moet de toxiciteit die verband houdt met dit type tyrosinemie door verlaging van de tyrosineniveaus beperken (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken was granulocytopenie alleen in soms voorkomende gevallen ernstig ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en hield geen verband met infecties. Bijwerkingen die van invloed zijn op de

MedDRA-systeem/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' namen tijdens de voortgezette nitisinonbehandeling af.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel is hoofdzakelijk gebaseerd op pediatrische patiënten omdat de nitisinonbehandeling gestart moet worden zo gauw de diagnose erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is vastgesteld. Uit klinisch onderzoek en gegevens nadat het middel op de markt was gebracht, blijken er geen indicaties te zijn dat het veiligheidsprofiel verschillend is in de verschillende subgroepen van pediatriche patiënten of verschilt van het veiligheidsprofiel van volwassen patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Accidentele inname van nitisinon door mensen met een normaal voedingspatroon zonder beperking voor tyrosine en fenylalanine, resulteert in verhoogde tyrosineniveaus. Verhoogde tyrosineniveaus zijn in verband gebracht met toxiciteit voor ogen, huid en het zenuwstelsel. Beperking van tyrosine en fenylalanine in het voedingspatroon moet toxiciteit in verband met dit type tyrosinemie beperken. Er is geen informatie beschikbaar over specifieke behandeling van overdosis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige maagdarmkanaal- en metabolismeproducten, Diverse maagdarmkanaal- en metabolismeproducten. ATC-code: A16A X04.

#### Werkingsmechanisme

Het biochemisch defect in erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1) is een deficiëntie aan fumarylacetoacetaathydrolyase, dat het eindenzym is van de tyrosine katabole weg. Nitisinon is een competitieve remmer van 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxygenase, een enzym dat voorafgaat aan fumarylacetoacetaathydrolyase in de tyrosine katabole weg. Door het normale katabolisme van tyrosine in patiënten met HT-1 te remmen, voorkomt nitisinon de accumulatie van de toxische metabolieten maleylacetoacetaat en fumarylacetoacetaat. Bij patiënten met HT-1, worden deze metabolieten omgevormd tot de toxische metabolieten succinylaceton en succinylacetoacetaat. Succinylaceton remt de porfyriene synthese weg die leidt tot de accumulatie van 5-aminolevulinaat.

#### Farmacodynamische effecten

Nitisinonbehandeling leidt tot genormaliseerd porfyriene metabolisme met normale erythrocyt porfobilinogeensynthase-activiteit en urine 5-aminolevulinaat, verminderde urine uitscheiding van succinylaceton, verhoogde plasma tyrosineconcentratie en verhoogde urine uitscheiding van fenolzuren. Beschikbare gegevens van een klinisch onderzoek geven aan dat in meer dan 90% van de patiënten urine succinylaceton werd genormaliseerd tijdens de eerste week van behandeling. Succinylaceton mag niet detecteerbaar zijn in urine of plasma als de nitisinon dosis op de juiste wijze is ingesteld.



### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische onderzoek was een *open-label* onderzoek zonder controlegroep. De frequentie van dosering tijdens het onderzoek was tweemaal daags. De overlevingskans na een behandeling van 2, 4 en 6 jaar met nitisinon wordt in de tabel hieronder samengevat.

NTBC-onderzoek (N=250)			
Leeftijd bij aanvang van de behandeling	2 jaar	4 jaar	6 jaar
≤ 2 maanden	93%	93%	93%
≤ 6 maanden	93%	93%	93%
> 6 maanden	96%	95%	95%
Totaal	94%	94%	94%

Uit de gegevens van een onderzoek dat als historisch controle-onderzoek werd gebruikt (van Spronsen *et al.*, 1994), is de volgende overlevingskans aangetoond.

Leeftijd wanneer de symptomen voor het eerst optraden	1 jaar	2 jaar
< 2 maanden	38%	29%
> 2-6 maanden	74%	74%
> 6 maanden	96%	96%

Men constateerde dat behandeling met nitisinon resulteerde in een verminderd risico op het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom vergeleken met historische gegevens over behandeling met alleen dieetbeperking. Geconstateerd werd dat een vroege start van de behandeling een verdere risicoverlaging opleverde voor het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom.

De waarschijnlijkheid dat na 2, 4 en 6 jaar geen HCC optreedt tijdens behandeling met nitisinon voor patiënten die bij aanvang van de behandeling 24 maanden of jonger zijn en voor diegenen die bij aanvang van de behandeling ouder zijn dan 24 maanden, wordt in de tabel hieronder gegeven:

NTBC-onderzoek (N=250)							
	Aantal patiënten				Waarschijnlijkheid dat HCC niet optreedt (95% betrouwbaarheidsinterval)		
	Bij aanvang	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar	Na 2 jaar	Na 4 jaar	Na 6 jaar
Alle patiënten	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Leeftijd bij aanvang ≤ 24 maanden	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Leeftijd bij aanvang > 24 maanden	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In een internationale enquête bij patiënten met HT-1 die in behandeling zijn met alleen dieetbeperking werd geconstateerd dat HCC werd gediagnosticeerd bij 18% van alle patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Bij 19 patiënten met HT-1 werd een onderzoek uitgevoerd ter evaluatie van de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van eenmaaldaagse dosering vergeleken met tweemaal daagse dosering. Er waren geen klinisch belangrijke verschillen in bijwerkingen of andere veiligheidsevaluaties tussen eenmaaldaagse en tweemaal daagse dosering. Geen enkele patiënt had detecteerbare waarden voor

succinylaceton (SA) aan het einde van de eenmaaldaagse behandelingsperiode. Het onderzoek duidt erop dat eenmaaldaagse toediening veilig en doeltreffend is voor patiënten van alle leeftijden. Gegevens zijn echter beperkt bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen formele onderzoeken naar absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie verricht met nitisinon. Na toediening van een enkele dosis nitisinon capsules 1 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 gezonde mannelijke vrijwilligers was de uiteindelijke halfwaardetijd (mediaan) van nitisinon in plasma 54 uur (lopend van 39 tot 86 uur). Een populatiefarmacokinetische analyse is uitgevoerd op een groep van 207 HT-1 patiënten. De klaring en halfwaardetijd werden bepaald op respectievelijk 0,0956 l/kg lichaamsgewicht/dag en 52,1 uur.

*In-vitro*-onderzoeken met menselijke levermicrosomen en cDNA in P450 enzymen hebben een beperkte invloed op de stofwisseling van CYP 3A4 te zien gegeven.

Op basis van gegevens van een klinisch onderzoek naar interacties met 80 mg nitisinon bij *steady state* veroorzaakte nitisinon een 2,3-voudige stijging van de  $AUC_{\infty}$  van het CYP 2C9-substraat tolbutamide, wat duidt op een matig sterke remming van CYP 2C9. Nitisinon veroorzaakte een daling met ongeveer 30% van de  $AUC_{\infty}$  van chloorzoxazon, wat duidt op een zwakke inductie van CYP 2E1. Nitisinon heeft geen remmende invloed op CYP 2D6, aangezien de toediening van nitisinon geen invloed had op de  $AUC_{\infty}$  van metoprolol. De  $AUC_{\infty}$  van furosemide was gestegen met een factor 1,7, wat duidt op een zwakke remming van OAT1/OAT3 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op de stofwisseling die gemedieerd wordt door CYP 1A2, 2C19 of 3A4 of een inducerende invloed heeft op CYP 1A2, 2B6 of 3A4/5. Het wordt niet verwacht dat nitisinon een remmende invloed heeft op transport dat gemedieerd wordt door P-gp, BCRP of OCT2. De plasmaconcentratie van nitisinon die in een klinische situatie wordt bereikt, heeft naar verwachting geen remmende invloed op transport dat gemedieerd wordt door OATP1B1, OATP1B3.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nitisinon heeft embryofetale toxiciteit aangetoond bij muis en konijn in klinisch relevante doseringsniveaus. Bij het konijn, gaf nitisinon een dosisgerelateerde toename te zien in misvormingen (hernia umbilicalis en fissura abdominalis) van een doseringsniveau, 2,5-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis (2 mg/kg/dag).

Een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij de muis gaf een statistisch significante verminderde overlevingskans en groei van de jongen te zien tijdens de speenperiode bij doseringsniveaus van respectievelijk 125- en 25-voudig hoger dan de maximum aanbevolen menselijke dosis, met een trend naar een negatief effect op de overlevingskans van de jongen, dat begint vanaf een dosis van 5 mg/kg/dag. Bij ratten resulteerde blootstelling via melk in een lager gemiddeld gewicht bij de jongen en cornea laesies.

Geen mutagene maar een zwak clastogene activiteit werd waargenomen bij *in-vitro*-onderzoeken. Er werd geen bewijs gevonden van in vivo genotoxiciteit (muis micronucleus analyse en muizenlever ongeplande DNA-syntheseanalyse). In een 26 weken durend carcinogeniciteitsonderzoek bij transgene muizen (TgrasH2) is geen carcinogeen potentieel aangetoond voor nitisinon.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylmethylcellulose

Glycerol  
Polysorbaat 80  
Natriumbenzoaat (E211)  
Citroenzuurmonohydraat  
Natriumcitraat  
Aardbeienaroma (kunstmatig)  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na opening bedraagt de houdbaarheid bij gebruik een enkele periode van 2 maanden bij een temperatuur beneden 25 °C, daarna moet het worden weggegooid.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.  
Rechttopstaand bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

100 ml bruine glazen fles (type III) met een witte kindveilige HDPE-schroefdop met afdichting en verzegeling. Elke fles bevat 90 ml suspensie voor oraal gebruik.

Elke verpakking bevat een fles, een LDPE-flesadapter en 3 polypropyleen (PP) doseerspuiten (1 ml, 3 ml en 5 ml) voor orale toediening.

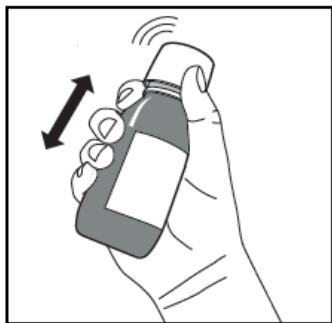
## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

**Voor elk gebruik is redispersie vereist door goed te schudden. Vóór redispersie kan het geneesmiddel lijken op een vaste koek met een iets opaalachtig supernatant. De dosis moet onmiddellijk na redispersie worden opgetrokken en toegediend. Het is belangrijk dat de instructies die hieronder worden gegeven voor de bereiding en toediening van de dosis nauwlettend worden gevolgd, opdat de dosering nauwgezet plaatsvindt.**

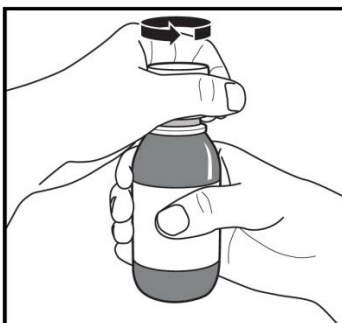
**Er worden drie doseerspuiten (1 ml, 3 ml en 5 ml) voor orale toediening verstrekt voor een accurate meting van de voorgeschreven dosis. Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënt of diens verzorger adviseert over het gebruik van de doseerspuiten om te verzekeren dat het juiste volume wordt toegediend.**

Hoe bereidt u een nieuwe fles geneesmiddel voor het eerste gebruik:

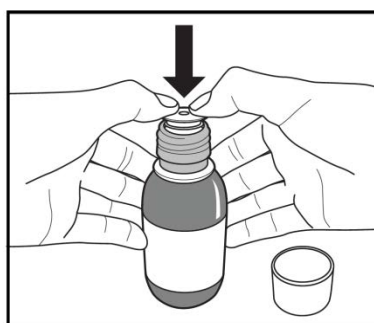
**Voordat u de eerste dosis inneemt, moet de fles krachtig worden geschud, omdat de deeltjes gedurende langdurige opslag een vaste koek vormen op de bodem van de fles.**



Afbeelding A.



Afbeelding B.



Afbeelding C.

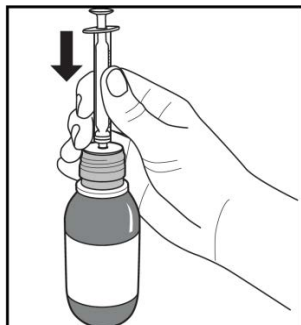
1. De fles moet uit de koelkast worden genomen en de datum waarop de fles uit de koelkast werd gehaald, moet op het flesetiket worden genoteerd.
2. De fles moet **ten minste 20 seconden** krachtig worden geschud tot de vaste koek op de bodem van de fles volledig is gedispergeerd (afbeelding A).
3. De kindveilige schroefdop moet worden verwijderd door deze stevig omlaag te drukken en tegen de wijzers van de klok in te draaien (afbeelding B).
4. De open fles moet rechtop op een tafel worden gezet en de plastic adapter moet zo ver mogelijk stevig in de hals van de fles worden gedrukt (afbeelding C). De fles moet worden gesloten met de kindveilige schroefdop.

Zie voor de erop volgende dosering de onderstaande instructies 'Hoe bereidt u een dosis van het geneesmiddel'.

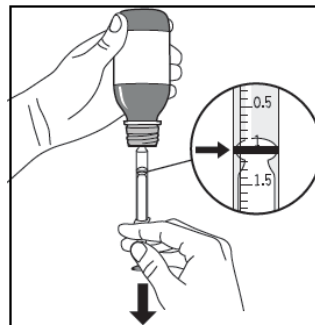
Hoe bereidt u een dosis van het geneesmiddel



Afbeelding D.



Afbeelding E.



Afbeelding F.

1. De fles moet **ten minste 5 seconden** krachtig worden geschud (afbeelding D).
2. De fles moet onmiddellijk daarna worden geopend door de kindveilige schroefdop te verwijderen.
3. De zuiger in de doseerspuit moet volledig omlaag worden gedrukt.
4. De fles moet in een verticale positie worden gehouden en de doseerspuit moet stevig in de opening van de adapter worden gestoken, aan de bovenkant van de fles (afbeelding E).
5. De fles moet voorzichtig ondersteboven worden gedraaid terwijl de doseerspuit op zijn plaats blijft zitten (afbeelding F).
6. Om de voorgeschreven dosis (ml) op te trekken, moet de zuiger **langzaam** omlaag worden getrokken totdat de bovenrand van de zwarte ring precies op gelijke hoogte is met de lijn die de dosis markeert (afbeelding F). Als er luchtballen in de gevulde doseerspuit worden waargenomen, moet de zuiger weer omhoog worden gedrukt, tot de luchtballen zijn verdreven.

- De zuiger moet dan weer omlaag worden getrokken totdat de bovenrand van de zwarte ring precies op dezelfde hoogte staat als de lijn die de dosis markeert.
7. De fles moet dan weer rechtop worden gedraaid en de doseerspuit moet los worden gemaakt door deze voorzichtig uit de fles te draaien.
  8. De dosis moet onmiddellijk in de mond worden toegediend (zonder verdunning) om te voorkomen dat deze in de doseerspuit vastkoekt. De doseerspuit moet **langzaam** worden geleegd, zodat het middel kan worden ingeslikt. Door snel spuiten kan men zich verslikken.
  9. De kindveilige schroefdop moet direct na het gebruik weer terug worden geplaatst. De flesadapter mag niet worden verwijderd.
  10. De fles kan bij een temperatuur beneden 25 °C of in de koelkast worden bewaard.

#### Reiniging

De doseerspuit voor orale toediening moet **onmiddellijk** schoon worden gemaakt met water. De cilinder moet los worden gemaakt van de zuiger en beide moeten met water worden gespoeld. Overtollig water moet worden weggeschud en de gedemonteerde doseerspuit moet worden gedroogd voordat deze weer wordt gemonteerd voor de volgende benodigde dosering.

#### Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Zweden

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/303/005

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2005  
Datum van laatste verlenging: 19 januari 2010

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

### **2 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg harde capsules:**

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

### **4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik:**

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orfadin 2 mg harde capsules  
Orfadin 5 mg harde capsules  
Orfadin 10 mg harde capsules  
Orfadin 20 mg harde capsules  
Nitisinon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 2 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 5 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 10 mg nitisinon.  
Elke capsule bevat 20 mg nitisinon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Orfadin 2 mg harde capsules  
Orfadin 5 mg harde capsules  
Orfadin 10 mg harde capsules  
Orfadin 20 mg harde capsules  
Nitisinon  
Oraal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**5. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

2 mg: Bewaren in een koelkast. Het product kan een enkele periode van 2 maanden bewaard worden bij een temperatuur niet boven 25°C, waarna het moet worden weggeworpen.  
Datum van verwijdering uit koelkast:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Bewaren in een koelkast. Het product kan een enkele periode van 3 maanden bewaard worden bij een temperatuur niet boven 25°C, waarna het moet worden weggeworpen.  
Datum van verwijdering uit koelkast:

**6. PARTIJNUMMER**

Lot

**7. INHOUD UITGEDRUKT IN EENHEID**

60 capsules

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orfadin 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
Nitisinon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 4 mg nitisinon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik  
1 fles van 90 ml, 1 flesadapter, 3 doseerspuiten (1 ml, 3 ml, 5 ml) voor orale toediening.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik goed de bijsluiter.  
Alleen oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Rechtopstaand bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/303/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Orfadin 4 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orfadin 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
Nitisinon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 4 mg nitisinon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik  
90 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik goed de bijsluiter.  
Alleen oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Rechtopstaand bewaren.  
Het product kan gedurende een enkele periode van 2 maanden worden bewaard bij een temperatuur die niet hoger is dan 25 °C, daarna moet het worden weggegooid.



Datum waarop het uit de koelkast is genomen:

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/303/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Orfadin 2 mg harde capsules**  
**Orfadin 5 mg harde capsules**  
**Orfadin 10 mg harde capsules**  
**Orfadin 20 mg harde capsules**  
nitisinon

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Orfadin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Orfadin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Het werkzame bestanddeel van Orfadin is nitisinon. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van een zeldzame ziekte met de naam erfelijke tyrosinemie type 1 bij volwassenen, jongeren en kinderen (in elk leeftijdsbereik).

Bij deze ziekte is uw lichaam niet in staat om het aminozuur tyrosine volledig af te breken (aminozuren zijn de bouwstenen van onze eiwitten), waarbij schadelijke stoffen worden gevormd. Deze stoffen zijn geaccumuleerd in uw lichaam. Orfadin blokkeert de afbraak van tyrosine en de schadelijke stoffen worden niet gevormd.

U moet een speciaal dieet volgen als u dit geneesmiddel gebruikt, omdat tyrosine in uw lichaam blijft. Dit speciale dieet bevat weinig tyrosine en fenylalanine (een ander aminozuur).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel gebruikt; zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding'.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Uw ogen worden door een oogarts gecontroleerd vóór en regelmatig gedurende de behandeling met nitisinon. Als u rode ogen krijgt of andere tekenen van effecten op de ogen, moet u

onmiddellijk contact opnemen met uw arts voor een oogonderzoek. Oogproblemen kunnen een teken zijn van onvoldoende dieetcontrole (zie rubriek 4).

Tijdens de behandeling worden bloedmonsters genomen, zodat uw arts kan controleren of de behandeling aanslaat en om te zorgen dat er geen eventuele bijwerkingen zijn die afwijkingen van het bloed veroorzaken

Uw lever wordt met regelmatige tussenpozen gecontroleerd omdat de ziekte de lever aantast.

Elke 6 maanden moet u gecontroleerd worden door uw arts. Als u bijwerkingen ervaart, worden kortere perioden tussen de controles aanbevolen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Orfadin nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Orfadin kan invloed hebben op het effect van andere geneesmiddelen, zoals:

- geneesmiddelen voor epilepsie (zoals fenytoïne),
- geneesmiddelen tegen de stolling van het bloed (zoals warfarine).

### **Waarop moet u letten met eten?**

Indien u de behandeling start door het in te nemen met voedsel, wordt aanbevolen het gedurende de volledige behandeling te blijven innemen met voedsel.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

De veiligheid van dit geneesmiddel is niet onderzocht bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Neem contact op met uw arts als u van plan bent zwanger te worden. Als u zwanger wordt moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u dit geneesmiddel gebruikt; zie de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u echter bijwerkingen ervaart die invloed hebben op uw gezichtsvermogen, dan mag u niet rijden of machines bedienen totdat uw gezichtsvermogen weer normaal is (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Een behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte (erfelijke tyrosinemie type 1).

De aanbevolen totale dagelijkse dosering is 1 mg/kg lichaamsgewicht, oraal toegediend. Uw arts zal de dosering individueel aanpassen.

Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

Als u problemen heeft met het doorslikken van de capsules kunt u de capsule, vlak voordat u deze inneemt, openen en het poeder met een kleine hoeveelheid water of dieetvoeding mengen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer heeft ingenomen van dit medicijn dan u mag, moet u zo spoedig mogelijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u een dosis bent vergeten in te nemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Als u de indruk heeft dat het geneesmiddel niet naar behoren werkt, neem dan contact op met uw arts. De dosering niet wijzigen of de behandeling stopzetten zonder eerst met uw arts gesproken te hebben.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u bijwerkingen constateert die verband houden met de ogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts voor een oogonderzoek. Een behandeling met nitisinon leidt tot hogere tyrosineniveaus in het bloed wat oogklachten kan veroorzaken. Vaak voorkomende bijwerkingen die verband houden met het oog (kunnen optreden bij maximaal 1 op 10 mensen) die veroorzaakt worden door hogere tyrosineniveaus, zijn ontsteking van het oog (oogbindvliesontsteking), vertroebeling en ontsteking van het hoornvlies (keratitis), gevoeligheid voor licht (fotofobie) en oogpijn. Ontsteking van het ooglid (blefaritis) is een soms voorkomende bijwerking (kan optreden bij maximaal 1 op 100 mensen).

#### Andere vaak voorkomende bijwerkingen

- verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) en witte bloedcellen (leukopenie), tekort aan bepaalde witte bloedcellen (granulocytopenie).

#### Andere soms voorkomende bijwerkingen

- toegenomen aantal witte bloedcellen (leukocytose),
- jeuk (pruritus), huidontsteking (dermatitis exfoliativa), uitslag.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Het product kan uit de koelkast gehaald worden voor een enkele periode van maximaal 2 maanden (voor de capsule van 2 mg) of van 3 maanden (voor de capsules van 5, 10 en 20 mg) en bewaard worden bij een temperatuur niet boven 25°C, daarna moet het worden weggegooid.

Vergeet niet om de datum op de fles te vermelden, wanneer deze uit de koelkast wordt gehaald.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is nitisinon.  
*Orfadin 2 mg*: Elke capsule bevat 2 mg nitisinon.  
*Orfadin 5 mg*: Elke capsule bevat 5 mg nitisinon.  
*Orfadin 10 mg*: Elke capsule bevat 10 mg nitisinon.  
*Orfadin 20 mg*: Elke capsule bevat 20 mg nitisinon.
  
- De andere stoffen in dit middel zijn  
Inhoud capsule:  
voorgegelatineerd zetmeel (van maïs).  
Capsuleomhulsel:  
gelatine  
titaniumdioxide (E 171).  
Drukinkt:  
ijzeroxide (E 172)  
schellak  
propyleenglycol  
ammoniumhydroxide.

### **Hoe ziet Orfadin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De harde capsules zijn wit-opaak, met de opdruk "NTBC" en de sterkte "2 mg", "5 mg", "10 mg" of "20 mg" in zwart. De capsule bevat een wit tot gebroken wit poeder.

De capsules zijn verpakt in plastic flessen met een speciaal tegen knoeierijen beveiligde sluiting. Elke fles bevat 60 capsules.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Zweden

### **Fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Orfadin 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik** nitisinon

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Orfadin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Orfadin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Het werkzame bestanddeel van Orfadin is nitisinon. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van een zeldzame ziekte met de naam erfelijke tyrosinemie type 1 bij volwassenen, jongeren en kinderen (in elk leeftijdsbereik).

Bij deze ziekte is uw lichaam niet in staat om het aminozuur tyrosine volledig af te breken (aminozuren zijn de bouwstenen van onze eiwitten), waarbij schadelijke stoffen worden gevormd. Deze stoffen zijn geaccumuleerd in uw lichaam. Orfadin blokkeert de afbraak van tyrosine en de schadelijke stoffen worden niet gevormd.

U moet een speciaal dieet volgen als u dit geneesmiddel gebruikt, omdat tyrosine in uw lichaam blijft. Dit speciale dieet bevat weinig tyrosine en fenylalanine (een ander aminozuur).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel gebruikt; zie de rubriek ‘Zwangerschap en borstvoeding’.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Uw ogen worden door een oogarts gecontroleerd vóór en regelmatig gedurende de behandeling met nitisinon. Als u rode ogen krijgt of andere tekenen van effecten op de ogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts voor een oogonderzoek. Oogproblemen kunnen een teken zijn van onvoldoende dieetcontrole (zie rubriek 4).



Tijdens de behandeling worden bloedmonsters genomen, zodat uw arts kan controleren of de behandeling aanslaat en om te zorgen dat er geen eventuele bijwerkingen zijn die afwijkingen van het bloed veroorzaken

Uw lever wordt met regelmatige tussenpozen gecontroleerd omdat de ziekte de lever aantast.

Elke 6 maanden moet u gecontroleerd worden door uw arts. Als u bijwerkingen ervaart, worden kortere perioden tussen de controles aanbevolen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Orfadin nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Orfadin kan invloed hebben op het effect van andere geneesmiddelen, zoals:

- geneesmiddelen voor epilepsie (zoals fenytoïne),
- geneesmiddelen tegen de stolling van het bloed (zoals warfarine).

### **Waarop moet u letten met eten?**

Aanbevolen wordt de suspensie voor oraal gebruik bij de maaltijd in te nemen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

De veiligheid van dit geneesmiddel is niet onderzocht bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Neem contact op met uw arts als u van plan bent zwanger te worden. Als u zwanger wordt moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u dit geneesmiddel gebruikt; zie de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u echter bijwerkingen ervaart die invloed hebben op uw gezichtsvermogen, dan mag u niet rijden of machines bedienen totdat uw gezichtsvermogen weer normaal is (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

### **Orfadin bevat natrium, glycerol en natriumbenzoaat**

Dit geneesmiddel bevat 0,7 mg (0,03 mmol) natrium per ml.

Een dosis van 20 ml suspensie voor oraal gebruik (10 g glycerol) of meer kan hoofdpijn, maagpijn en diarree veroorzaken.

Natriumbenzoaat kan tot een verergering van geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) leiden bij te vroeg geboren en voldragen pasgeborenen met geelzucht en tot de ontwikkeling van kernicterus (hersensbeschadiging door afzettingen van bilirubine in de hersenen). Het bilirubinegehalte (een stof die de gele verkleuring van de huid veroorzaakt wanneer deze in grote hoeveelheden voorkomt) in het bloed van de pasgeboren baby wordt nauwlettend gemonitord. Als het gehalte aanzienlijk hoger is dan zou mogen, met name bij te vroeg geboren baby's met risicofactoren zoals acidose (te lage pH in het bloed) en een laag albuminegehalte (een eiwit dat voorkomt in het bloed), wordt behandeling met Orfadin-capsules overwogen in plaats van de suspensie voor oraal gebruik totdat het bilirubinegehalte in plasma is genormaliseerd.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Volg goed de instructies die hieronder worden gegeven voor de bereiding en toediening van de dosis om zeker te zijn dat de juiste dosis wordt toegediend.**

Een behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en onder controle staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte (erfelijke tyrosinemie type 1).

De aanbevolen totale dagelijkse dosering is 1 mg/kg lichaamsgewicht, oraal toegediend. Uw arts zal de dosering individueel aanpassen.

Het wordt aanbevolen de dosis eenmaal daags toe te dienen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten met een lichaamsgewicht < 20 kg wordt echter aanbevolen om bij deze patiëntenpopulatie de totale dagelijkse dosis te verdelen in twee dagelijkse toedieningen.

De suspensie voor oraal gebruik wordt met een doseerspuit voor orale toediening direct in de mond ingenomen zonder verdunning.

**Orfadin mag niet worden geïnjecteerd. Er mag geen naald aan de doseerspuit worden bevestigd.**

**Hoe bereidt u de toe te dienen dosis**

De dosis die uw arts u voorschrijft, moet worden gegeven in **ml suspensie** en niet in mg. Dit is omdat de doseerspuit waarmee de juiste dosis uit de fles wordt opgetrokken markeringen in ml heeft. **Als uw recept mg aangeeft, neem dan contact op met uw apotheker of arts voor advies.**

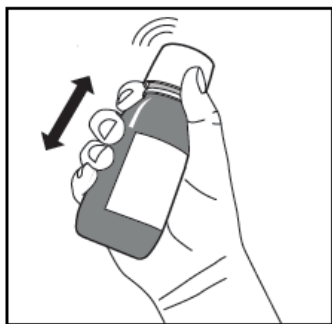
De verpakking bevat een fles geneesmiddel met een dop, een flesadapter en drie doseerspuiten (1 ml, 3 ml en 5 ml) voor orale toediening. Gebruik altijd een van de verstrekte doseerspuiten om het medicijn in te nemen.

- De 1-ml doseerspuit (de kleinste doseerspuit) is gemarkeerd van 0,1 ml tot 1 ml met een schaalverdeling in stapjes van 0,01 ml. Deze wordt gebruikt voor het meten van doses kleiner dan of tot 1 ml.
- De 3-ml doseerspuit (de middelste doseerspuit) is gemarkeerd van 1 ml tot 3 ml met een schaalverdeling in stapjes van 0,1 ml. Deze wordt gebruikt voor het meten van doses van meer dan 1 ml tot 3 ml.
- De 5-ml doseerspuit (de grootste doseerspuit) is gemarkeerd van 1 ml tot 5 ml met een kleine schaalverdeling in stapjes van 0,2 ml. Deze wordt gebruikt voor het meten van doses van meer dan 3 ml.

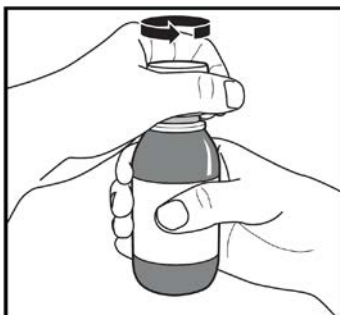
Het is belangrijk de juiste doseerspuit voor orale toediening te gebruiken wanneer u het geneesmiddel inneemt. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u adviseren welke doseerspuit u, afhankelijk van de voorgeschreven dosis, moet gebruiken.

Hoe bereidt u een nieuwe fles geneesmiddel voor het eerste gebruik:

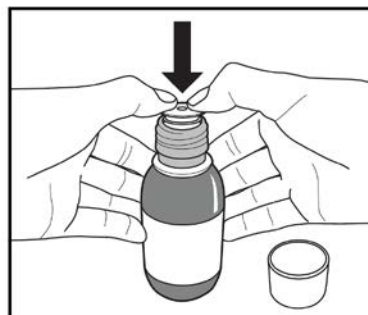
Voordat u de eerste dosis inneemt, moet de fles krachtig worden geschud, omdat de deeltjes bij langdurige bewaring een vaste koek vormen op de bodem van de fles. Volg de instructies hieronder:



Afbeelding A.



Afbeelding B.

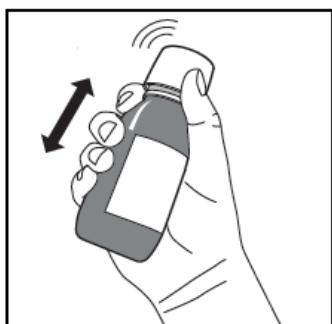


Afbeelding C.

1. Haal de fles uit de koelkast. Noteer de datum waarop de fles uit de koelkast werd gehaald op het flesetiket.
2. Schud de fles **ten minste 20 seconden** krachtig tot de vaste koek op de bodem van de fles volledig is gedispergeerd (afbeelding A).
3. Verwijder de kindveilige schroefdop door deze stevig omlaag te drukken en tegen de wijzers van de klok in te draaien (afbeelding B).
4. Zet de open fles rechtop op een tafel. Druk de plastic adapter zo ver u kunt stevig in de hals van de fles (afbeelding C) en sluit de fles met de kindveilige schroefdop.

Voor de daarop volgende dosering, zie de onderstaande instructies 'Hoe bereidt u een dosis van het geneesmiddel'.

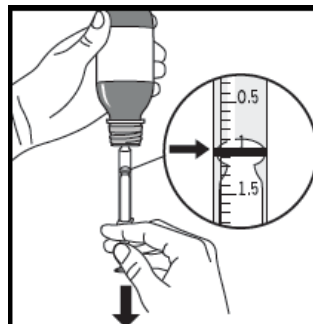
#### Hoe bereidt u een dosis van het geneesmiddel



Afbeelding D.



Afbeelding E.



Afbeelding F.

1. Schud de fles **ten minste 5 seconden** krachtig (afbeelding D).
2. Open de fles onmiddellijk daarna door de kindveilige schroefdop te verwijderen.
3. Druk de zuiger in de doseerspuit voor orale toediening volledig omlaag.
4. Houd de fles in een verticale positie en steek de doseerspuit stevig in de opening van de adapter, aan de bovenkant van de fles (afbeelding E).
5. Draai de fles voorzichtig ondersteboven terwijl de doseerspuit op zijn plaats blijft zitten (afbeelding F).
6. Om de voorgeschreven dosis (ml) op te trekken, trekt u de zuiger **langzaam** omlaag totdat de bovenrand van de zwarte ring precies op gelijke hoogte is met de lijn die de dosis markeert (afbeelding F). Als u luchtbelletjes in de gevulde doseerspuit ziet, drukt u de zuiger weer omhoog tot de luchtbelletjes zijn verdreven. Trek de zuiger dan weer omlaag totdat de bovenrand van de zwarte ring precies op dezelfde hoogte is als de lijn die de dosis markeert.
7. Draai de fles dan weer rechtop. Maak de doseerspuit los door deze voorzichtig uit de fles te draaien.
8. De dosis moet onmiddellijk in de mond worden toegediend (zonder verdunning) om te voorkomen dat deze in de doseerspuit vastkoekt. De doseerspuit moet **langzaam** worden geleegd, zodat het middel kan worden doorgeslikt. Door te snel te spuiten kan men zich verslikken.
9. Plaats de kindveilige schroefdop direct na gebruik weer terug. De flesadapter mag niet worden verwijderd.
10. De fles kan bij kamertemperatuur worden bewaard (beneden 25°C).

#### **Reiniging:**

Maak de doseerspuit voor orale toediening **onmiddellijk** schoon met water. Maak de cilinder los van de zuiger en spoel beide met water. Schud overtollig water weg en laat de gedemonteerde doseerspuit drogen voordat u deze weer monteert voor de volgende benodigde dosering.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer heeft ingenomen van dit medicijn dan u mag, moet u zo spoedig mogelijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u een dosis bent vergeten in te nemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Als u de indruk heeft dat het geneesmiddel niet naar behoren werkt, neem dan contact op met uw arts. De dosering niet wijzigen of de behandeling stopzetten zonder eerst met uw arts gesproken te hebben.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u bijwerkingen constateert die verband houden met de ogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts voor een oogonderzoek. Een behandeling met nitisinon leidt tot hogere tyrosineniveaus in het bloed wat oogklachten kan veroorzaken. Vaak voorkomende bijwerkingen die verband houden met het oog (kunnen optreden bij maximaal 1 op 10 mensen) die veroorzaakt worden door hogere tyrosineniveaus, zijn ontsteking van het oog (oogbindvliesontsteking), vertroebeling en ontsteking van het hoornvlies (keratitis), gevoeligheid voor licht (fotofobie) en oogpijn. Ontsteking van het ooglid (blefaritis) is een soms voorkomende bijwerking (kan optreden bij maximaal 1 op 100 mensen).

#### Andere vaak voorkomende bijwerkingen

- verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) en witte bloedcellen (leukopenie), tekort aan bepaalde witte bloedcellen (granulocytopenie).

#### Andere soms voorkomende bijwerkingen

- toegenomen aantal witte bloedcellen (leukocytose),
- jeuk (pruritus), huidontsteking (dermatitis exfoliativa), uitslag.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Rechtopstaand bewaren.

Na opening kan het geneesmiddel voor een enkele periode van maximaal 2 maanden bewaard worden bij een temperatuur beneden 25°C, daarna moet het worden weggegooid.

Vergeet niet om de datum op de fles te vermelden, wanneer deze uit de koelkast wordt gehaald.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is nitisinon. Elke ml bevat 4 mg nitisinon.
- De andere stoffen in dit middel zijn: hydroxypropylmethylcellulose, glycerol (zie rubriek 2), polysorbaat 80, natriumbenzoaat (E211) (zie rubriek 2), citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat (zie rubriek 2), aardbeienaroma (kunstmatig) en gezuiverd water.

### **Hoe ziet Orfadin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De suspensie voor oraal gebruik is een witte, iets dikkere ondoorzichtige suspensie. Voordat u de fles schudt, ziet die er mogelijk uit als een vaste koek op de bodem en een iets opaalachtige vloeistof.

Deze wordt geleverd in een 100 ml bruine glazen fles met een witte kindveilige schroefdop. Elke fles bevat 90 ml suspensie.

Elke verpakking bevat een fles, een flesadapter en drie doseerspuiten voor orale toediening.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Zweden

### **Fabrikant**

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.