

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orfadin 2 mg harde kapsler  
Orfadin 5 mg harde kapsler  
Orfadin 10 mg harde kapsler  
Orfadin 20 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 2 mg nitisinon.  
Hver kapsel inneholder 5 mg nitisinon.  
Hver kapsel inneholder 10 mg nitisinon.  
Hver kapsel inneholder 20 mg nitisinon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Hvit, ugjennomsiktig kapsel (6 x 16 mm) med "NTBC 2mg" trykt i svart på den ene siden av kapselen.

Hvit, ugjennomsiktig kapsel (6 x 16 mm) med "NTBC 5mg" trykt i svart på den ene siden av kapselen.

Hvit, ugjennomsiktig kapsel (6 x 16 mm) med "NTBC 10mg" trykt i svart på den ene siden av kapselen.

Hvit, ugjennomsiktig kapsel (6 x 16 mm) med "NTBC 20mg" trykt i svart på den ene siden av kapselen.

Kapslene inneholder ett pulver som har fargen hvitt til gul/hvitt.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne og pediatriske (i alle aldre) pasienter med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type-1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenyylalanin.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nitisinonbehandling bør innledes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av HT-1-pasienter.

#### Dosering

Behandling av alle genotyper av sykdommen bør innledes så tidlig som mulig for å øke generell overlevelse og unngå komplikasjoner som leversvikt, leverkreft og nyresykdom. Ved siden av nitisinonbehandlingen er en diett uten fenyylalanin og tyrosin påkrevd, og bør følges ved å overvåke aminosyrer i plasma (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalte innledende daglige dosen for barn og voksne er 1 mg/kg kroppsvekt administrert oralt. Nitisinondosen bør justeres individuelt. Det anbefales å administrere denne dosen én gang daglig. På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

#### *Dosejustering*

Under regelmessig overvåking er det hensiktsmessig å følge med på succinylaceton i urinen, leverfunksjonsprøver og alfaføtoproteinverdier (se pkt. 4.4). Hvis succinylaceton i urinen fortsatt kan

påvises én måned etter at behandlingen med nitisinon startet, bør nitisinondosen økes til 1,5 mg/kg kroppsvekt/dag. En dose på 2 mg/kg kroppsvekt/dag kan bli nødvendig på grunnlag av evalueringen av alle biokjemiske parametere. Denne dosen bør anses som maksimaldose for alle pasienter. Ved tilfredsstillende biokjemisk respons bør dosen bare justeres i forhold til økning i kroppsvekt.

I tillegg til testene ovenfor kan det, under den innledende behandlingen, etter bytte fra dosering to ganger daglig til én gang daglig, eller ved en forverring, bli nødvendig å følge alle tilgjengelige biokjemiske parametere nærmere (for eksempel succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin og erytrocytt porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet

#### *Spesielle pasientgrupper*

Det er ingen spesifikke doseanbefalinger for eldre eller for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Doseanbefalingene for mg/kg kroppsvekt er den samme for barn som for voksne.

På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

#### Administrasjonsmåte

Kapselen kan åpnes og innholdet løses opp i litt vann eller flytende diettprodukt umiddelbart før inntak.

Orfadin finnes også som 4 mg/ml mikstur, suspensjon for pediatriske pasienter som har problemer med å svelge kapsler.

Hvis behandlingen med nitisinon startes sammen med mat, må dette opprettholdes på en rutinemessig måte – se pkt. 4.5.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Mødre som får nitisinon, må ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Overvåking av tyrosinnivåer i plasma

Det anbefales å foreta en spaltelampeundersøkelse av øynene før nitisinonbehandlingen innledes og deretter regelmessig, minst én gang i året. En pasient som utvikler øyelidelser under behandling med nitisinon, skal undersøkes omgående av oftalmolog. Det skal konstateres at pasienten holder seg til sitt diettmessige regime, og tyrosinkonsentrasjonen i plasma bør måles. En mer restriktiv tyrosin- og fenyylalanindiett skal implementeres i tilfeller der tyrosinverdien i plasma er høyere enn 500 mikromol/l. Det anbefales ikke å senke tyrosinkonsentrasjonen i plasma ved å redusere eller seponere nitisinon, siden den metabolske svikten kan resultere i at pasientens kliniske tilstand forverres.

#### Overvåking av lever

Leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig med leverfunksjonsprøver og røntgen. Det anbefales også å overvåke alfaføtoproteinkonsentrasjonen i serum. Forhøyet konsentrasjon av alfaføtoprotein i serum kan være et tegn på utilstrekkelig behandling. Pasienter med økende alfaføtoprotein eller tegn på knuter i leveren skal alltid evalueres for ondartet levertilstand.

#### Overvåking av blodplater og hvite blodceller

Det anbefales å overvåke antall blodplater og hvite blodceller regelmessig, da noen få tilfeller med reversibel trombocytopeni og leukopeni ble observert under klinisk evaluering.

Kontroller bør foretas hver 6. måned, kortere intervaller anbefales dersom det oppstår bivirkninger.

#### Samtidig bruk med andre legemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hemmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 2C9. Pasienter behandlet med nitisinon, som får samtidig behandling med legemidler som har en smal terapeutisk indeks og som metaboliseres via CYP 2C9, som warfarin og fenytoin, skal overvåkes nøye. Det kan være nødvendig med en dosejustering av disse samtidig administrerte legemidlene (se pkt. 5.4).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Nitisinon metaboliseres *in vitro* av CYP 3A4, og dosejustering kan derfor bli nødvendig når nitisinon administreres sammen med hemmere eller induktorer av dette enzymet.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved steady-state, er nitisinon en moderat hemmer av CYP 2C9 (2,3 ganger økning i AUC av tolbutamid), og derfor kan behandling med nitisinon føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svak induktor av CYP 2E1 (30 % økning i AUC av klorzoksazon) og en svak hemmer av OAT1 og OAT3 (1,7 ganger økning i AUC av furosemid). Nitisinon hemmet derimot ikke CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Det er ikke foretatt noen formelle studier med Orfadin harde kapsler på interaksjon med mat. Nitisinon har imidlertid blitt administrert sammen med mat under generering av data på effekt og sikkerhet. Det anbefales derfor at dersom nitisinonbehandling med Orfadin harde kapsler innledes med mat, skal det opprettholdes på rutinemessig basis (se pkt. 4.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nitisinon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Orfadin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med nitisinon nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent om nitisinon blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist skadelige postnatale effekter via eksponering for nitisinon i melk. Mødre som får nitisinon, må derfor ikke amme, da risiko for barnet som dier, ikke kan utelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3).

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende nitisinon og påvirkning på fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Orfadin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Øyerelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8) kan påvirke synet. Dersom synet påvirkes, skal pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner før bivirkningene har gått over.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

På grunn av virkningsmekanismen til nitisinon, øker tyrosinverdiene hos alle pasienter som behandles med nitisinon. Øyerelaterte bivirkninger, blant annet konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet og øyesmerter, som er relatert til forhøyede tyrosinverdier, er derfor vanlige. Andre vanlige bivirkninger er trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitt kan forekomme i sjeldne tilfeller.

### Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er oppført nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og absolutt frekvens, er basert på data fra en klinisk studie og bruk etter markedsføring. Frekvensene defineres som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| MedDRA-organklassesystem               | Frekvens       | Bivirkninger  |
|--|----------------|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Vanlige        | Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni                        |
|  | Mindre vanlige | Leukocytose   |
| Øyesykdommer                           | Vanlige        | Konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet, øyesmerter |
|  | Mindre vanlige | Blefaritt   |
| Hud- og underhudssykdommer             | Mindre vanlige | Eksfoliativ dermatitt, erytematøst utslett, pruritus              |
| Undersøkelser                          | Svært vanlige  | Forhøyede tyrosinverdier  |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nitisinonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier. Forhøyede verdier av tyrosin har vært forbundet med øyerelaterte bivirkninger, blant annet uklare hornhinner og hyperkeratotiske lesjoner. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi, ved at tyrosinverdiene reduseres (se pkt. 4.4). Kliniske studier viste at granulocytopeni var alvorlig ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) kun i sjeldne tilfeller og ikke forbundet med infeksjoner. Bivirkninger i forbindelse med "Sykdommer i blod og lymfatiske organer" under MedDRA-organklassesystemet avtok ved fortsatt behandling med nitisinon.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen er hovedsakelig basert på den pediatrike populasjonen siden nitisinonbehandlingen bør startes så snart diagnosen på arvelig tyrosinemi type 1 (HT-1) er etablert. Fra kliniske studier og data etter markedsføring er det ingen indikasjoner på at sikkerhetsprofilen er forskjellig i ulike undergrupper av den pediatrike populasjonen eller forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Utilsiktet inntak av nitisinon av individer som inntar normale dietter uten restriksjon av tyrosin og fenylalanin, vil resultere i høyere tyrosinverdier. Forhøyede tyrosinverdier har vært forbundet med toksisitet for øyne, hud og nervesystemet. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi. Det foreligger ingen informasjon om spesifikk behandling ved overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X04

### Virkningsmekanisme

Den biokjemiske svikten i hereditær tyrosinemi type 1 (HT-1) er en mangel på fumarylacetoacetylhydrolase, som er sluttenzymet i tyrosinets katabolske vei. Nitisinon er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase, et enzym som kommer før fumarylacetoacetylhydrolase i tyrosinets katabolske vei. Ved å hemme den normale kataboliseringen av tyrosin hos pasienter med HT-1, vil nitisinon forhindre oppsamlingen av de toksiske mellomproduktene maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Hos pasienter med HT-1 blir disse mellomproduktene omdannet til de toksiske metabolittene succinylaceton og succinylacetonacetat. Succinylaceton hemmer synteseveien til porfyrin og fører til oppsamlingen av 5-aminolevulinat.

### Farmakodynamiske effekter

Nitisinonbehandling fører til normalisert metabolisering av porfyrin med normal erytrocytt porfobilinogensyntaseaktivitet og 5-aminolevulinat i urinen, nedsatt utskilling av succinylaceton i urinen, økt tyrosinkonsentrasjon i plasma og økt utskilling av fenolsyrer i urinen. Tilgjengelige data fra en klinisk studie indikerer at hos mer enn 90 % av pasientene var succinylaceton i urinen normalisert i løpet av behandlingens første uke. Succinylaceton skal ikke være påviselig i urin eller plasma når nitisinondosen er riktig tilpasset.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske studien var åpen og uten kontrollgruppe. Doseringsfrekvensen i studien var to ganger daglig. Sannsynlig overlevelse etter 2, 4 og 6 års behandling med nitisinon er sammenfattet i tabellen nedenfor.

| NTBC-studie (N=250)             |      |      |      |
|---------------------------------|------|------|------|
| Alder ved starten av behandling | 2 år | 4 år | 6 år |
| ≤ 2 måneder                     | 93 % | 93 % | 93 % |
| ≤ 6 måneder                     | 93 % | 93 % | 93 % |
| > 6 måneder                     | 96 % | 95 % | 95 % |
| Totalt                          | 94 % | 94 % | 94 % |

Data fra en studie brukt som historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sannsynlige overlevelse.

| Alder ved starten av symptomer | 1 år | 2 år |
|--------------------------------|------|------|
| < 2 måneder                    | 38 % | 29 % |
| > 2-6 måneder                  | 74 % | 74 % |
| > 6 måneder                    | 96 % | 96 % |

Behandling med nitisinon viste seg også å resultere i redusert risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom sammenliknet med historiske data fra behandling med bare diettmessige restriksjoner. Det viste seg at tidlig innledning av behandlingen resulterte i en ytterligere redusert risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom.

I tabellen nedenfor er sannsynligheten angitt for ingen forekomst av hepatocellulært karsinom (HCC) etter 2-, 4- og 6 år under behandling med nitisinon hos pasienter som er i alderen 24 måneder eller yngre ved behandlingsstart, og for de som er eldre enn 24 måneder ved behandlingsstart:

| NTBC-studie (N=250)    |                      |      |      |      |  |                   |                   |
|------------------------|----------------------|------|------|------|--|-------------------|-------------------|
|                        | Antall pasienter ved |      |      |      | Sannsynlighet for ingen HCC<br>(95 % konfidensintervall) ved |                   |                   |
|                        | start                | 2 år | 4 år | 6 år | 2 år   | 4 år              | 6 år              |
| Alle pasienter         | 250                  | 155  | 86   | 15   | 98 %<br>(95; 100)  | 94 %<br>(90; 98)  | 91 %<br>(81; 100) |
| Startalder ≤24 måneder | 193                  | 114  | 61   | 8    | 99 %<br>(98; 100)  | 99 %<br>(97; 100) | 99 %<br>(94; 100) |
| Startalder >24 måneder | 57                   | 41   | 25   | 8    | 92 %<br>(84; 100)  | 82 %<br>(70; 95)  | 75 %<br>(56; 95)  |

I en internasjonal studie av pasienter med HT-1 på behandling med bare kostholdsmessig restriksjon, ble det funnet at HCC hadde blitt diagnostisert hos 18 % av alle pasienter i alderen 2 år og over.

Det ble utført en studie for å evaluere PK, effekt og sikkerhet for én daglig dose sammenlignet med to daglige doser hos 19 pasienter med HT-1. Det var ingen klinisk viktige forskjeller i bivirkninger eller andre sikkerhetsvurderinger mellom dosering én gang daglig og dosering to ganger daglig. Ingen pasienter hadde detekterbare nivåer av succinylaceton (SA) på slutten av behandlingsperioden med dosering én gang daglig. Studien indikerer at administrering én gang daglig er sikker og effektiv på tvers av alle aldersgrupper av pasienter. Det imidlertid begrenset med data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke foretatt noen formelle studier på absorpsjon, distribusjon, metabolisering og utskilling av nitisinon. Etter administrasjon av en enkeltdose nitisinonkapsler (1 mg/kg kroppsvekt) til 10 friske frivillige menn, var den endelige halveringstiden (median) for nitisinon i plasma 54 timer (fra 39 til 86 timer). En populasjonsfarmakokinetisk analyse er foretatt på en gruppe med 207 HT-1 pasienter. Clearance og halveringstid ble fastsatt til å være henholdsvis 0,0956 l/kg kroppsvekt/dag og 52,1 timer.

*In vitro*-studier der det ble brukt humane levermikrosomer og cDNA-uttrykte P450-enzymmer, viste begrenset CYP 3A4-mediert metabolisering.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved steady-state, forårsaket nitisinon en 2,3 ganger økning i  $AUC_{\infty}$  av CYP 2C9-substratet tolbutamid, noe som tyder på en moderat hemming av CYP 2C9. Nitisinon forårsaket en reduksjon på ca. 30 % i  $AUC_{\infty}$  av klorozaksazon, noe som tyder på en svak induksjon av CYP 2E1. Nitisinon hemmer ikke CYP 2D6 ettersom  $AUC_{\infty}$  av metoprolol ikke ble påvirket av administrasjonen av nitisinon.  $AUC_{\infty}$  av furosemid hadde en økning på 1,7 ganger, noe som tyder på en svak hemming av OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grunnlag av *in vitro*-studier forventes det ikke at nitisinon vil hemme CYP 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- eller 3A4-mediert metabolisme, eller indusere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Det forventes ikke at nitisinon vil hemme P-gp-, BCRP- eller OCT2-mediert transport. Det forventes ikke at plasmakonsentrasjonene av nitisinon, som ble nådd i et klinisk miljø, vil hemme OATP1B1-, OATP1B3-mediert transport.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nitisinon har vist embryo-føtal toksisitet hos mus og kanin ved klinisk relevante doserivåer. Hos kanin induerte nitisinon en doserelatert økning i misdannelser (navlebrokk og gastroschise) fra et doserivå på 2,5 ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose (2 mg/kg/dag).

En pre- og postnatal utviklingsstudie på mus viste statistisk signifikant redusert overlevelse og vekst av unger under avvenningsperioden ved doserivåer på henholdsvis 125- og 25-ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose, med en tendens mot en negativ effekt på overlevelse av unger som startet med en dose på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterte eksponering via melk i redusert gjennomsnittlig vekt av ungene, og hornhinnelesjoner.

Ingen mutagen, men en svak klastogen aktivitet ble observert i *in vitro*-studier. Det var ikke belegg for *in vivo* gentoksisitet (musemikronukleus-prøve og muselever-DNA-prøve). Nitisinon viste ikke karsinogent potensial i en 26-ukers karsinogenitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Kapselinnhold

Stivelse, pregelatinisert (fra mais)

#### Kapselskall

gelatin

titandioksid (E 171)

#### Trykk

Jernoksid, svart (E 172)

skjellakk

propylenglykol

ammoniumhydroksyd.

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

Pasienten kan, innen holdbarhetstiden, oppbevare kapslene for en enkeltperiode på 2 måneder (for 2 mg kapsler) eller 3 måneder (for 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler) ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kasseres.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Høydensitetspolyetylen-flaske med anbruddssikret lavdensitetspolyetylen-lokk, inneholder 60 kapsler. Hver pakke inneholder én flaske.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2005  
Dato for siste fornyelse: 19. januar 2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orfadin 4 mg/ml mikstur, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 4 mg nitisinon.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml inneholder:

natrium 0,7 mg (0,03 mmol)

glyserol 500 mg

natriumbenzoat 1 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Hvit, litt tykflytende og ugjennomsiktig suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne og pediatriske (i alle aldre) pasienter med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type-1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenyylalanin.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nitisinonbehandling bør innledes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av HT-1-pasienter.

#### Dosering

Behandling av alle genotyper av sykdommen bør innledes så tidlig som mulig for å øke generell overlevelse og unngå komplikasjoner som leversvikt, leverkreft og nyresykdom. Ved siden av nitisinonbehandlingen er en diett uten fenyylalanin og tyrosin påkrevd, og bør følges ved å overvåke aminosyrer i plasma (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalte innledende daglige dosen for barn og voksne er 1 mg/kg kroppsvekt administrert oralt. Nitisinondosen bør justeres individuelt. Det anbefales å administrere denne dosen én gang daglig. På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

#### *Dosejustering*

Under regelmessig overvåking er det hensiktsmessig å følge med på succinylaceton i urinen, leverfunksjonsprøver og alfaføtoproteinverdier (se pkt. 4.4). Hvis succinylaceton i urinen fortsatt kan påvises én måned etter at behandlingen med nitisinon startet, bør nitisinondosen økes til 1,5 mg/kg kroppsvekt/dag. En dose på 2 mg/kg kroppsvekt/dag kan bli nødvendig på grunnlag av evalueringen av alle biokjemiske parametere. Denne dosen bør anses som maksimaldose for alle pasienter. Ved tilfredsstillende biokjemisk respons bør dosen bare justeres i forhold til økning i kroppsvekt.

I tillegg til testene ovenfor kan det, under den innledende behandlingen, etter bytte fra dosering to ganger daglig til én gang daglig, eller ved en forverring, bli nødvendig å følge alle tilgjengelige

biokjemiske parametere nærmere (for eksempel succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin og erytrocytt porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet

#### *Spesielle pasientgrupper*

Det er ingen spesifikke doseanbefalinger for eldre eller for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Doseanbefalingene for mg/kg kroppsvekt er den samme for barn som for voksne.

På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

#### Administrasjonsmåte

Miksturen administreres i pasientens munn med en oralsprøyte uten fortynning. Oralsprøytene på 1 ml, 3 ml og 5 ml som følger med i pakningen, skal brukes til å måle dosen i ml i henhold til den foreskrevne doseringen. Oralsprøytene er gradert i trinn på henholdsvis 0,01 ml, 0,1 ml og 0,2 ml. Tabellen nedenfor viser dosekonverteringen (mg/ml) for de tre størrelsene med oralsprøyte.

Dosekonverteringstabell for de tre respektive sprøytestørrelsene:

| 1-ml<br>oralsprøyte<br>(0,01 ml<br>gradering) | Orfadindose |      |
|---|-------------|------|
|   | mg          | ml   |
|   | 1,00        | 0,25 |
|   | 1,25        | 0,31 |
|   | 1,50        | 0,38 |
|   | 1,75        | 0,44 |
|   | 2,00        | 0,50 |
|   | 2,25        | 0,56 |
|   | 2,50        | 0,63 |
|   | 2,75        | 0,69 |
|   | 3,00        | 0,75 |
|   | 3,25        | 0,81 |
|   | 3,50        | 0,88 |
|   | 3,75        | 0,94 |
|   | 4,00        | 1,00 |

| 3-ml<br>oralsprøyte<br>(0,1 ml<br>gradering) | Orfadindose |     |
|--|-------------|-----|
|  | mg          | ml  |
|  | 4,5         | 1,1 |
|  | 5,0         | 1,3 |
|  | 5,5         | 1,4 |
|  | 6,0         | 1,5 |
|  | 6,5         | 1,6 |
|  | 7,0         | 1,8 |
|  | 7,5         | 1,9 |
|  | 8,0         | 2,0 |
|  | 8,5         | 2,1 |
|  | 9,0         | 2,3 |
|  | 9,5         | 2,4 |
|  | 10,0        | 2,5 |
|  | 10,5        | 2,6 |
|  | 11,0        | 2,8 |
|  | 11,5        | 2,9 |
|  | 12,0        | 3,0 |

| 5-ml<br>oralsprøyte<br>(0,2 ml<br>gradering) | Orfadindose |     |
|--|-------------|-----|
|  | 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 |

#### *Viktig informasjon om bruksanvisningen:*

Ristes kraftig før hver bruk for å oppløse på nytt. Før det oppløses på nytt, kan legemidlet se ut som en solid masse med lett opaliserende supernatant. Dosen skal trekkes opp og administreres umiddelbart etter at den er oppløst på nytt. Det er viktig å følge instruksjonene gitt i pkt. 6.6, for klargjøring og administrasjon av dosen, for å sikre dosens nøyaktighet.

Det anbefales at helsepersonellet gir råd til pasienten eller omsorgspersonen om hvordan de skal bruke oralsprøytene, for å sikre at riktig volum administreres og at dosene gis i ml.

Orfadin er også tilgjengelig i 2 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler, dersom dette vurderes som bedre egnet for pasienten.

Det anbefales at miksturen tas sammen med mat, se pkt. 4.5.

#### Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet.

Det skal ikke festes kanyler, intravenøse slanger eller annet utstyr for parenteral administrasjon til oralsprøyten.

Orfadin er kun til oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Mødre som får nitisinon, må ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Overvåking av tyrosinnivåer i plasma

Det anbefales å foreta en spaltelampeundersøkelse av øynene før nitisinonbehandlingen innledes og deretter regelmessig, minst én gang i året. En pasient som utvikler øyelidelser under behandling med nitisinon, skal undersøkes omgående av oftalmolog. Det skal konstateres at pasienten holder seg til sitt diettmessige regime, og tyrosinkonsentrasjonen i plasma bør måles. En mer restriktiv tyrosin- og fenylalanindiett skal implementeres i tilfeller der tyrosinverdien i plasma er høyere enn 500 mikromol/l. Det anbefales ikke å senke tyrosinkonsentrasjonen i plasma ved å redusere eller seponere nitisinon, siden den metabolske svikten kan resultere i at pasientens kliniske tilstand forverres.

#### Overvåking av lever

Leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig med leverfunksjonsprøver og røntgen. Det anbefales også å overvåke alfaføtoproteinkonsentrasjonen i serum. Forhøyet konsentrasjon av alfaføtoprotein i serum kan være et tegn på utilstrekkelig behandling. Pasienter med økende alfaføtoprotein eller tegn på knuter i leveren skal alltid evalueres for ondartet levertilstand.

#### Overvåking av blodplater og hvite blodceller

Det anbefales å overvåke antall blodplater og hvite blodceller regelmessig, da noen få tilfeller med reversibel trombocytopeni og leukopeni ble observert under klinisk evaluering.

Kontroller bør foretas hver 6. måned, kortere intervaller anbefales dersom det oppstår bivirkninger.

#### Samtidig bruk med andre legemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hemmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 2C9. Pasienter behandlet med nitisinon, som får samtidig behandling med legemidler som har en smal terapeutisk indeks og som metaboliseres via CYP 2C9, som warfarin og fenytoin, skal overvåkes nøye. Det kan være nødvendig med en dosejustering av disse samtidig administrerte legemidlene (se pkt. 5.4).

#### Hjelpestoffer med kjent effekt:

##### *Glyserol*

Hver ml inneholder 500 mg. En dose på 20 ml mikstur, suspensjon (10 g glyserol) eller mer kan forårsake hodepine, magesyke og diaré.

##### *Natrium*

Hver ml inneholder 0,7 mg (0,3 mmol).

##### *Natriumbenzoat*

Hver ml inneholder 1 mg. Økning i bilirubin, etter dets frigjøring fra albumin, forårsaket av benzosyre og salter fra denne, kan føre til økt gulsott hos nyfødte premature og nyfødte etter fullgått svangerskap og utvikle seg til kjerneikterus (ukonjugert bilirubin i hjernevevet). Nøye overvåkning av plasmanivåene av bilirubin hos nyfødte pasienter er derfor svært viktig. Bilirubinnivåene bør måles før behandlingen startes: ved markert forhøyede plasmanivåer av bilirubin, spesielt hos premature

pasienter med risikofaktorer som acidose og lavt albuminnivå, skal behandling med en egnet mengde Orfadin-kapsler vurderes istedenfor den orale suspensjonen, frem til de ukonjugerte plasmanivåene av bilirubin er normale.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Nitisinon metaboliseres *in vitro* av CYP 3A4, og dosejustering kan derfor bli nødvendig når nitisinon administreres sammen med hemmere eller induktorer av dette enzymet.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved steady-state, er nitisinon en moderat hemmer av CYP 2C9 (2,3 ganger økning i AUC av tolbutamid), og derfor kan behandling med nitisinon føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svak induktor av CYP 2E1 (30 % økning i AUC av klorzoksazon) og en svak hemmer av OAT1 og OAT3 (1,7 ganger økning i AUC av furosemid). Nitisinon hemmet derimot ikke CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av nitisinon, men inntak sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten og fører derfor til mindre svingninger i serumkonsentrasjoner innenfor et doseringsintervall. Det anbefales derfor at den orale suspensjonen tas sammen med mat (se pkt. 4.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nitisinon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Orfadin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med nitisinon nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent om nitisinon blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist skadelige postnatale effekter via eksponering for nitisinon i melk. Mødre som får nitisinon, må derfor ikke amme, da risiko for barnet som dier, ikke kan utelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3).

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende nitisinon og påvirkning på fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Orfadin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Øyerelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8) kan påvirke synet. Dersom synet påvirkes, skal pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner før bivirkningene har gått over.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

På grunn av virkningsmekanismen til nitisinon, øker tyrosinverdiene hos alle pasienter som behandles med nitisinon. Øyerelaterte bivirkninger, blant annet konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet og øyesmerter, som er relatert til forhøyede tyrosinverdier, er derfor vanlige. Andre vanlige bivirkninger er trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitt kan forekomme i sjeldne tilfeller.

##### Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er oppført nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og absolutt frekvens, er basert på data fra en klinisk studie og bruk etter markedsføring. Frekvensene defineres som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| MedDRA-organklassesystem               | Frekvens       | Bivirkninger  |
|--|----------------|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Vanlige        | Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni                        |
|  | Mindre vanlige | Leukocytose   |
| Øyesykdommer                           | Vanlige        | Konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet, øyesmerter |
|  | Mindre vanlige | Blefaritt   |
| Hud- og underhudssykdommer             | Mindre vanlige | Eksfoliativ dermatitt, erytematøst utslett, pruritus              |
| Undersøkelser                          | Svært vanlige  | Forhøyede tyrosinverdier  |

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nitisonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier. Forhøyede verdier av tyrosin har vært forbundet med øyerelaterte bivirkninger, blant annet uklare hornhinner og hyperkeratotiske lesjoner. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi, ved at tyrosinverdiene reduseres (se pkt. 4.4). Kliniske studier viste at granulocytopeni var alvorlig ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) kun i sjeldne tilfeller og ikke forbundet med infeksjoner. Bivirkninger i forbindelse med "Sykdommer i blod og lymfatiske organer" under MedDRA-organklassesystemet avtok ved fortsatt behandling med nitison.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen er hovedsakelig basert på den pediatrike populasjonen siden nitisonbehandlingen bør startes så snart diagnosen på arvelig tyrosinemi type 1 (HT-1) er etablert. Fra kliniske studier og data etter markedsføring er det ingen indikasjoner på at sikkerhetsprofilen er forskjellig i ulike undergrupper av den pediatrike populasjonen eller forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Utilsiktet inntak av nitison av individer som inntar normale dietter uten restriksjon av tyrosin og fenylalanin, vil resultere i høyere tyrosinverdier. Forhøyede tyrosinverdier har vært forbundet med toksisitet for øyne, hud og nervesystemet. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi. Det foreligger ingen informasjon om spesifikk behandling ved overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X04

#### Virkningsmekanisme

Den biokjemiske svikten i hereditær tyrosinemi type 1 (HT-1) er en mangel på fumarylacetoacetathydrolase, som er sluttenzymet i tyrosinets katabolske vei. Nitison er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase, et enzym som kommer før fumarylacetoacetathydrolase i tyrosinets katabolske vei. Ved å hemme den normale kataboliseringen av tyrosin hos pasienter med HT-1, vil nitison forhindre oppsamlingen av de toksiske

mellomproduktene maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Hos pasienter med HT-1 blir disse mellomproduktene omdannet til de toksiske metabolittene succinylaceton og succinylacetonacetat. Succinylaceton hemmer synteseveien til porfyrin og fører til oppsamlingen av 5-aminolevulinat.

#### Farmakodynamiske effekter

Nitisonbehandling fører til normalisert metabolisering av porfyrin med normal erytrocytt porfobilinogensyntaseaktivitet og 5-aminolevulinat i urinen, nedsatt utskilling av succinylaceton i urinen, økt tyrosinkonsentrasjon i plasma og økt utskilling av fenolsyrer i urinen. Tilgjengelige data fra en klinisk studie indikerer at hos mer enn 90 % av pasientene var succinylaceton i urinen normalisert i løpet av behandlingens første uke. Succinylaceton skal ikke være påviselig i urin eller plasma når nitison dosen er riktig tilpasset.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske studien var åpen og uten kontrollgruppe. Doseringsfrekvensen i studien var to ganger daglig. Sannsynlig overlevelse etter 2, 4 og 6 års behandling med nitison er sammenfattet i tabellen nedenfor.

| NTBC-studie (N=250)             |      |      |      |
|---------------------------------|------|------|------|
| Alder ved starten av behandling | 2 år | 4 år | 6 år |
| ≤ 2 måneder                     | 93 % | 93 % | 93 % |
| ≤ 6 måneder                     | 93 % | 93 % | 93 % |
| > 6 måneder                     | 96 % | 95 % | 95 % |
| Totalt                          | 94 % | 94 % | 94 % |

Data fra en studie brukt som historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sannsynlige overlevelse.

| Alder ved starten av symptomer | 1 år | 2 år |
|--------------------------------|------|------|
| < 2 måneder                    | 38 % | 29 % |
| > 2-6 måneder                  | 74 % | 74 % |
| > 6 måneder                    | 96 % | 96 % |

Behandling med nitison viste seg også å resultere i redusert risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom sammenliknet med historiske data fra behandling med bare diettmessige restriksjoner. Det viste seg at tidlig innledning av behandlingen resulterte i en ytterligere redusert risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom.

I tabellen nedenfor er sannsynligheten angitt for ingen forekomst av hepatocellulært karsinom (HCC) etter 2-, 4- og 6 år under behandling med nitison hos pasienter som er i alderen 24 måneder eller yngre ved behandlingsstart, og for de som er eldre enn 24 måneder ved behandlingsstart:

| NTBC-studie (N=250)    |                      |      |      |      |  |                   |                   |
|------------------------|----------------------|------|------|------|--|-------------------|-------------------|
|                        | Antall pasienter ved |      |      |      | Sannsynlighet for ingen HCC<br>(95 % konfidensintervall) ved |                   |                   |
|                        | start                | 2 år | 4 år | 6 år | 2 år   | 4 år              | 6 år              |
| Alle pasienter         | 250                  | 155  | 86   | 15   | 98 %<br>(95; 100)  | 94 %<br>(90; 98)  | 91 %<br>(81; 100) |
| Startalder ≤24 måneder | 193                  | 114  | 61   | 8    | 99 %<br>(98; 100)  | 99 %<br>(97; 100) | 99 %<br>(94; 100) |
| Startalder >24 måneder | 57                   | 41   | 25   | 8    | 92 %<br>(84; 100)  | 82 %<br>(70; 95)  | 75 %<br>(56; 95)  |

I en internasjonal studie av pasienter med HT-1 på behandling med bare kostholdsmessig restriksjon, ble det funnet at HCC hadde blitt diagnostisert hos 18 % av alle pasienter i alderen 2 år og over.

Det ble utført en studie for å evaluere PK, effekt og sikkerhet for én daglig dose sammenlignet med to daglige doser hos 19 pasienter med HT-1. Det var ingen klinisk viktige forskjeller i bivirkninger eller andre sikkerhetsvurderinger mellom dosering én gang daglig og dosering to ganger daglig. Ingen pasienter hadde detekterbare nivåer av succinylacetone (SA) på slutten av behandlingsperioden med dosering én gang daglig. Studien indikerer at administrering én gang daglig er sikker og effektiv på tvers av alle aldersgrupper av pasienter. Det imidlertid begrenset med data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke foretatt noen formelle studier på absorpsjon, distribusjon, metabolisering og utskilling av nitisinon. Etter administrasjon av en enkeltdose nitisinonkapsler (1 mg/kg kroppsvekt) til 10 friske frivillige menn, var den endelige halveringstiden (median) for nitisinon i plasma 54 timer (fra 39 til 86 timer). En populasjonsfarmakokinetisk analyse er foretatt på en gruppe med 207 HT-1 pasienter. Clearance og halveringstid ble fastsatt til å være henholdsvis 0,0956 l/kg kroppsvekt/dag og 52,1 timer.

*In vitro*-studier der det ble brukt humane levermikrosomer og cDNA-uttrykte P450-enzymmer, viste begrenset CYP 3A4-mediert metabolisering.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved steady-state, forårsaket nitisinon en 2,3 ganger økning i  $AUC_{\infty}$  av CYP 2C9-substratet tolbutamid, noe som tyder på en moderat hemming av CYP 2C9. Nitisinon forårsaket en reduksjon på ca. 30 % i  $AUC_{\infty}$  av klorozaksazon, noe som tyder på en svak induksjon av CYP 2E1. Nitisinon hemmer ikke CYP 2D6 ettersom  $AUC_{\infty}$  av metoprolol ikke ble påvirket av administrasjonen av nitisinon.  $AUC_{\infty}$  av furosemid hadde en økning på 1,7 ganger, noe som tyder på en svak hemming av OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grunnlag av *in vitro*-studier forventes det ikke at nitisinon vil hemme CYP 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- eller 3A4-mediert metabolisme, eller indusere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Det forventes ikke at nitisinon vil hemme P-gp-, BCRP- eller OCT2-mediert transport. Det forventes ikke at plasmakonsentrasjonene av nitisinon, som ble nådd i et klinisk miljø, vil hemme OATP1B1-, OATP1B3-mediert transport.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nitisinon har vist embryo-føtal toksisitet hos mus og kanin ved klinisk relevante dosenivåer. Hos kanin induserte nitisinon en doserelatert økning i misdannelser (navlebrokk og gastroschise) fra et dosenivå på 2,5 ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose (2 mg/kg/dag).

En pre- og postnatal utviklingsstudie på mus viste statistisk signifikant redusert overlevelse og vekst av unger under avvenningsperioden ved dosenivåer på henholdsvis 125- og 25-ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose, med en tendens mot en negativ effekt på overlevelse av unger som startet med en dose på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterte eksponering via melk i redusert gjennomsnittlig vekt av ungene, og hornhinnelesjoner.

Ingen mutagen, men en svak klastogen aktivitet ble observert i *in vitro*-studier. Det var ikke belegg for *in vivo* gentoksisitet (musemikronukleus-prøve og muselever-DNA-prøve). Nitisinon viste ikke karsinogent potensial i en 26-ukers karsinogenitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksypropylmetylcellulose  
Glyserol



Polysorbat 80  
Natriumbenzoat (E211)  
Sitronsyremonohydrat  
Natriumsitrat  
Jordbæraroma (kunstig)  
Destillert vann

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter anbrudd av pakningen er stabiliteten for bruk en enkeltperiode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kasseres.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.  
Oppbevares stående.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml brun glassflaske (type III) med et hvitt barnesikret HDPE-skrulokk med forsegling. Hver flaske inneholder 90 ml mikstur, suspensjon.  
Hver pakning inneholder én flaske, én LDPE flaskeadapter og 3 oralsprøyter av polypropylen (PP) (1 ml, 3 ml og 5 ml).

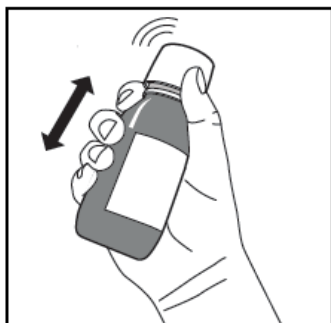
## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

**Ristes kraftig før hver bruk for å oppløse på nytt. Før det oppløses på nytt, kan legemidlet se ut som en solid masse med lett opaliserende supernatant. Dosen skal trekkes opp og administreres umiddelbart etter at den er oppløst på nytt. Det er viktig å følge instruksjonene gitt, for klargjøring og administrasjon av dosen, for å sikre dosens nøyaktighet.**

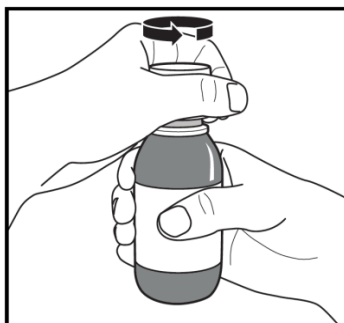
**Tre oralsprøyter (1 ml, 3 ml og 5 ml) følger med og muliggjør nøyaktig måling av den foreskrevne dosen. Det anbefales at helsepersonellet gir råd til pasienten eller omsorgspersonen om hvordan de skal bruke oralsprøytene, for å sikre at riktig volum administreres.**

### Tilberedning av en ny medisinflaske for første gangs bruk:

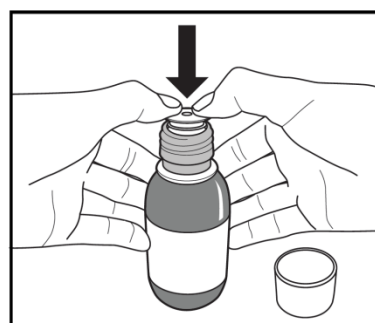
**Rist flasken kraftig før den første dosen, ettersom langvarig oppbevaring fører til at det dannes en solid masse i bunnen av flasken.**



Figur A.



Figur B.



Figur C.

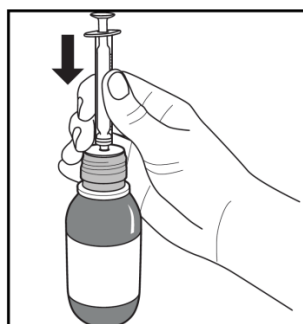
1. Flasken skal tas ut av kjøleskapet, og dato for når flasken tas ut av kjøleskapet noteres på flaskeetiketten.
2. Flasken skal ristes kraftig i **minst 20 sekunder** til den solide massen i bunnen av flasken er fullstendig oppløst (figur A).
3. Det barnesikrede skrulokket skrues av ved å trykke den hardt ned mens du vrir den mot klokken (figur B).
4. Den åpne flasken plasseres stående på et bord, og plastadapteren trykkes så langt ned i flaskehalsen som mulig (figur C). Det barnesikrede skrulokket skrues på igjen.

Se instruksjonene nedenfor for videre dosering: «Tilberedning av en medisindose»

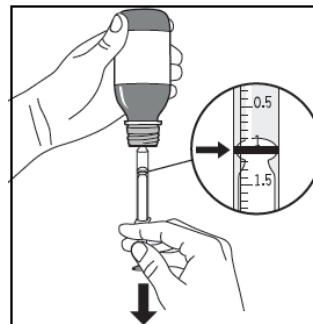
### Tilberedning av en medisindose



Figur D.



Figur E.



Figur F.

1. Flasken skal ristes kraftig i **minst 5 sekunder** (figur D).
2. Umiddelbart deretter skal flasken åpnes ved å skru av det barnesikrede skrulokket.
3. Stempelet i oralsprøyten skal skyves helt inn.
4. Flasken skal holdes i stående stilling og oralsprøyten settes bestemt inn i hullet på adapteren øverst på flasken (figur E).
5. Flasken skal snus forsiktig opp ned med oralsprøyten på plass (figur F).
6. For å sikre at den foreskrevne dosen (ml) trekkes ut, trekkes stempelet **sakte** ned til den øverste kanten av den svarte ringen er nøyaktig på linje med streken som angir dosen (figur F). Hvis du ser luftbobler inne i den fylte oralsprøyten, må stempelet skyves oppover til luftboblene forsvinner. Deretter trekkes stempelet ned igjen til den øverste kanten på den svarte ringen er nøyaktig på linje med streken som angir dosen.
7. Flasken skal snus til stående stilling igjen, og oralsprøyten vises forsiktig ut av flasken.
8. Dosen må administreres i munnen umiddelbart (uten fortykning) for å unngå kakedannelse i oralsprøyten. Innholdet skal svelges, og oralsprøyten må derfor tømmes **sakte** – hurtig spruting av medisinen kan forårsake kvelning.

9. Det barnesikrede skrulokket må umiddelbart skrues på igjen etter bruk. Flaskeadapteren skal ikke fjernes.
10. Flasken kan oppbevares ved temperaturer under 25 °C eller i kjøleskapet.

#### Rengjøring

Oralsprøyten skal rengjøres **umiddelbart** med vann. Stempelet tas ut av sylindren og begge skylles med vann. Gjenværende vann ristes av og den demonterte oralsprøyten skal tørke før den monteres igjen for neste doseringsøkt.

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sverige

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/303/005

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2005

Dato for siste fornyelse: 19. januar 2010

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

### **2 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg harde kapsler:**

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

### **4 mg/ml mikstur, suspensjon:**

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE EMBALLASJE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orfadin 2 mg harde kapsler  
Orfadin 5 mg harde kapsler  
Orfadin 10 mg harde kapsler  
Orfadin 20 mg harde kapsler  
nitisinon

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 2 mg nitisinon  
Hver kapsel inneholder 5 mg nitisinon  
Hver kapsel inneholder 10 mg nitisinon  
Hver kapsel inneholder 20 mg nitisinon

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 harde kapsler

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

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

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Orfadin 2 mg harde kapsler  
Orfadin 5 mg harde kapsler  
Orfadin 10 mg harde kapsler  
Orfadin 20 mg harde kapsler  
nitisinon  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. UTLØPSDATO**

EXP

**5. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

2 mg: Oppbevares i kjøleskap. Legemidlet kan oppbevares i en enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal det kasseres.

Dato tatt ut av kjøleskap:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Oppbevares i kjøleskap. Legemidlet kan oppbevares i en enkelt periode på 3 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal det kasseres.

Dato tatt ut av kjøleskap:

**6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**7. INNHOLD ANGITT ETTER ANTALL DOSER**

60 kapsler

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE EMBALLASJE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orfadin 4 mg/ml mikstur, suspensjon  
nitisinon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml inneholder 4 mg nitisinon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, suspensjon  
1 flaske på 90 ml, 1 flaskeadapter, 3 oralsprøyter (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget nøye før bruk.  
Kun til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares stående.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/303/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Orfadin 4 mg/ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

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

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orfadin 4 mg/ml mikstur, suspensjon  
nitisinon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml inneholder 4 mg nitisinon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, suspensjon  
90 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget nøye før bruk.  
Kun til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares stående.  
Legemidlet kan oppbevares i en enkeltperiode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kasseres.  
Dato tatt ut av kjøleskap:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/303/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

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

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Orfadin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Orfadin
3. Hvordan du bruker Orfadin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orfadin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Orfadin er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i Orfadin er nitisinon. Dette legemidlet brukes ved behandling av en sjelden sykdom som kalles hereditær tyrosinemi type 1 hos voksne, ungdommer og barn (i alle aldre).

Denne sykdommen gjør at kroppen din ikke helt klarer å bryte ned aminosyren tyrosin (aminosyrer er byggesteiner for proteinene våre), og skadelige substanser vil dannes. Disse substansene vil samle seg i kroppen din. Orfadin blokkerer nedbrytingen av tyrosin, slik at de skadelige substansene ikke kan dannes.

Du må følge en spesialdiett når du tar dette legemidlet, fordi tyrosin vil forbli i kroppen din. Denne spesialdietten er basert på lavt tyrosin- og fenylalanininnhold (en annen aminosyre).

### **2. Hva du må vite før du bruker Orfadin**

**Bruk ikke Orfadin:**

- dersom du er allergisk overfor nitisinon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du skal ikke amme når du tar denne medisinen. Se avsnittet "Graviditet og amming".

**Advarsler og forholdsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Orfadin.

- Øynene dine vil bli undersøkt av en øyenlege før og regelmessig under behandling med nitisinon. Dersom du blir rød i øynene eller merker andre tegn eller symptomer fra øynene, kontakt legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Øyeproblemer kan være tegn på utilstrekkelig diettmessig kontroll (se avsnitt 4).

Det vil bli tatt blodprøver i løpet av behandlingen, slik at legen din kan sjekke om behandlingen er tilstrekkelig, og for å sikre at det ikke er noen mulige bivirkninger som kan forårsake blodsykdommer.



Leveren din vil bli kontrollert med jevne mellomrom fordi sykdommen virker inn på leveren.

Oppfølging av legen din bør gjøres hver sjette måned. Dersom du opplever bivirkninger, anbefales kortere intervaller.

### **Andre legemidler og Orfadin**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Orfadin kan forstyrre effekten av andre legemidler, for eksempel:

- Legemidler for epilepsi (for eksempel fenytoin)
- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin)

### **Inntak av Orfadin sammen med mat**

Hvis du starter opp behandlingen sammen med mat, anbefales det å fortsette med dette under hele behandlingen.

### **Graviditet og amming**

Dette legemidlets sikkerhet er ikke undersøkt hos gravide og ammende kvinner.

Ta kontakt med legen din hvis du har planer om å bli gravid. Hvis du blir gravid, skal du kontakte legen din øyeblikkelig. Du skal ikke amme når du tar denne medisinen. Se avsnittet "Bruk ikke Orfadin".

### **Kjøring og bruk av maskiner:**

Dette legemidlet har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men dersom du opplever bivirkninger som påvirker synet, skal du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner til synet ditt er normalt igjen (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").

## **3. Hvordan du bruker Orfadin**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling med dette legemidlet bør startes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av sykdommen (hereditær tyrosinemi type 1).

Den anbefalte dosen er 1 mg/kg kroppsvekt og skal tas gjennom munnen. Legen din vil justere dosen individuelt.

Det anbefales å ta denne dosen én gang daglig. For pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer på grunn av begrensede data fra denne pasientgruppen.

Hvis du har vanskelig for å svelge kapslene, kan du åpne dem og blande pulveret med litt vann eller annet flytende diettprodukt like før inntak.

### **Dersom du tar for mye av Orfadin**

Hvis du har tatt for mye av denne medisinen enn hva som er anbefalt, må du kontakte legen din eller apotek så raskt som mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Orfadin**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du glemmer å ta en dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Orfadin**

Dersom du har den oppfatningen at legemidlet ikke virker som den skal, ta kontakt med legen. Du må ikke endre dose eller avslutte behandlingen uten rådgivning fra legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du merker bivirkninger som har med øynene å gjøre, skal du kontakte legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Nitisinonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier i blodet, noe som kan forårsake øyerelaterte symptomer. Vanlige øyerelaterte bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) forårsaket av forhøyede tyrosinverdier, er betennelse i øyet (konjunktivitt), uklarhet og betennelse i hornhinnen (keratitt), lysfølsomhet (fotofobi) og smerter i øyet. Betennelse i øyelokket (blefaritt) er en mindre vanlig bivirkning (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

##### Andre vanlige bivirkninger

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni) og hvite blodceller (leukopeni), mangel på visse hvite blodceller (granulocytopeni).

##### Andre mindre vanlige bivirkninger

- Økt antall hvite blodceller (leukocytose).
- Kløe (pruritus), betennelse i huden (eksfoliativ dermatitt), utslett.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### **5. Hvordan du oppbevarer Orfadin**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Legemidlet kan oppbevares i en enkeltperiode på 2 måneder (for 2 mg kapsler) eller 3 måneder (for 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler) ved høyst 25 °C. Etter denne perioden skal legemidlet kastes.

Glem ikke å merke datoen på flasken når du tar den ut av kjøleskapet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

##### **Sammensetning av Orfadin**

- Virkestoff(er) er nitisinon.  
*Orfadin 2 mg*: Hver kapsel inneholder 2 mg nitisinon.  
*Orfadin 5 mg*: Hver kapsel inneholder 5 mg nitisinon.  
*Orfadin 10 mg*: Hver kapsel inneholder 10 mg nitisinon.

*Orfadin 20 mg*: Hver kapsel inneholder 20 mg nitisinon.

- Andre hjelpestoffer er:
  - Kapselinnhold:
  - Stivelse, pregelatinisert (fra mais).
  - Kapselskall:
  - gelatin
  - titandioksid (E 171).
  - Trykk:
  - jernoksid (E 172)
  - skjellakk
  - propylenglykol
  - ammoniumhydroksyd

### **Hvordan Orfadin ser ut og innholdet i pakningen**

De harde kapslene er hvite, ugjennomskinnelige, merket med "NTBC" og styrken "2 mg", "5 mg", "10 mg" eller "20 mg", i svart. Kapselen inneholder et hvitt eller nesten hvitt pulver.

Kapslene er pakket i plastflasker med anbruddssikret lukkeanordning. Hver flaske inneholder 60 kapsler.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sverige

### **Tilvirker**

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Orfadin 4 mg/ml mikstur, suspensjon nitisinon**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Orfadin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Orfadin
3. Hvordan du bruker Orfadin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orfadin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Orfadin er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i Orfadin er nitisinon. Dette legemidlet brukes ved behandling av en sjelden sykdom som kalles hereditær tyrosinemi type 1 hos voksne, ungdommer og barn (i alle aldre).

Denne sykdommen gjør at kroppen din ikke helt klarer å bryte ned aminosyren tyrosin (aminosyrer er byggesteiner for proteinene våre), og skadelige substanser vil dannes. Disse substansene vil samle seg i kroppen din. Orfadin blokkerer nedbrytingen av tyrosin, slik at de skadelige substansene ikke kan dannes.

Du må følge en spesialdiett når du tar dette legemidlet, fordi tyrosin vil forbli i kroppen din. Denne spesialdietten er basert på lavt tyrosin- og fenyilalanininnhold (en annen aminosyre).

#### **2. Hva du må vite før du bruker Orfadin**

**Bruk ikke Orfadin:**

- dersom du er allergisk overfor nitisinon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du skal ikke amme når du tar denne medisinen. Se avsnittet "Graviditet og amming".

**Advarsler og forholdsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Orfadin.

- Øynene dine vil bli undersøkt av en øyenlege før og regelmessig under behandling med nitisinon. Dersom du blir rød i øynene eller merker andre tegn eller symptomer fra øynene, kontakt legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Øyeproblemer kan være tegn på tilstrekkelig diettmessig kontroll (se avsnitt 4).

Det vil bli tatt blodprøver i løpet av behandlingen, slik at legen din kan sjekke om behandlingen er tilstrekkelig, og for å sikre at det ikke er noen mulige bivirkninger som kan forårsake blodsykdommer.

Leveren din vil bli kontrollert med jevne mellomrom fordi sykdommen virker inn på leveren.

Oppfølging av legen din bør gjøres hver sjettede måned. Dersom du opplever bivirkninger, anbefales kortere intervaller.

### **Andre legemidler og Orfadin**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Orfadin kan forstyrre effekten av andre legemidler, for eksempel:

- Legemidler for epilepsi (for eksempel fenytoin)
- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin)

### **Inntak av Orfadin sammen med mat**

Det anbefales at miksturen tas sammen med mat.

### **Graviditet og amming**

Dette legemidlets sikkerhet er ikke undersøkt hos gravide og ammende kvinner.

Ta kontakt med legen din hvis du har planer om å bli gravid. Hvis du blir gravid, skal du kontakte legen din øyeblikkelig. Du skal ikke amme når du tar denne medisinen. Se avsnittet "Bruk ikke Orfadin".

### **Kjøring og bruk av maskiner:**

Dette legemidlet har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men dersom du opplever bivirkninger som påvirker synet, skal du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner til synet ditt er normalt igjen (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").

### **Orfadin inneholder natrium, glyserol og natriumbenzoat**

Dette legemidlet inneholder 0,7 mg (0,03 mmol) natrium per ml.

En dose på 20 ml mikstur, suspensjon (10 g glyserol) eller mer kan forårsake hodepine, magesyke og diaré.

Natriumbenzoat kan føre til økt gulsott (gulfarging av huden og øynene) hos nyfødte premature og nyfødte etter fullgått svangerskap og utvikle seg til kjerneikterus (hjerneskade på grunn av avleiring av bilirubin i hjernen). Den nyfødtes nivåer av bilirubin i blodet (et stoff som forårsaker gulfarging av huden ved høye nivåer) vil overvåkes nøye. Dersom nivåene er mye høyere enn de bør være, spesielt hos premature babyer med risikofaktorer som acidose (for lav pH i blodet) og lavt albuminnivå (et protein i blodet), vil behandling med Orfadin kapsler overveies istedenfor den orale suspensjonen, frem til plasmanivåene av bilirubin er normale.

## **3. Hvordan du bruker Orfadin**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Instruksjonene gitt nedenfor for klargjøring og administrering av dosen skal følges nøye, for å sikre at riktig dose gis.**

Behandling med dette legemidlet bør startes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av sykdommen (hereditær tyrosinemi type 1).

Den anbefalte dosen er 1 mg/kg kroppsvekt og skal tas gjennom munnen. Legen din vil justere dosen individuelt.

Det anbefales å ta denne dosen én gang daglig. For pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer på grunn av begrensede data fra denne pasientgruppen.

Miksturen tas med en oralsprøyte direkte i munnen uten fortyning.

**Orfadin må ikke injiseres. Ikke fest en nål på sprøyten.**

### Tilberedning av dosen som skal administreres

Dosen som legen foreskriver, skal gis i **ml med mikstur** og ikke i mg. Dette skyldes at oralsprøyten som brukes til å trekke ut riktig dose fra flasken, er merket med ml. **Hvis resepten er angitt i mg, må du rådføre deg med apoteket eller legen.**

Pakningen inneholder en medisinflaske med kork, en flaskeadapter og tre oralsprøyter (1 ml, 3 ml og 5 ml). Bruk alltid en av de medfølgende oralsprøytene når du skal ta medisinen.

- Oralsprøyten på 1 ml (den minste oralsprøyten) er merket fra 0,1 ml til 1 ml med minste graderinger på 0,01 ml. Den brukes til oppmåling av doser på mindre enn eller opptil 1 ml.
- Oralsprøyten på 3 ml (den mellomstore oralsprøyten) er merket fra 1 ml til 3 ml med minste graderinger på 0,1 ml. Den brukes til oppmåling av doser på mer enn 1 ml og opptil 3 ml.
- Oralsprøyten på 5 ml (den største oralsprøyten) er merket fra 1 ml til 5 ml med minste gradering på 0,2 ml. Den brukes til oppmåling av doser på mer enn 3 ml.

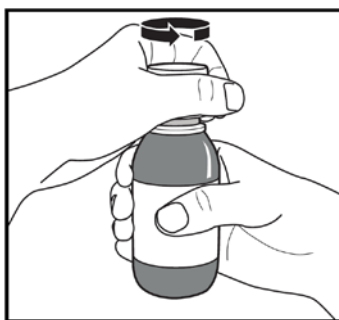
Det er viktig at du bruker riktig oralsprøyte når du tar medisinen. Legen, apoteket eller sykepleieren kan fortelle deg hvilken oralsprøyte du skal bruke, avhengig av dosen som er foreskrevet.

### Tilberedning av en ny medisinflaske for første gangs bruk:

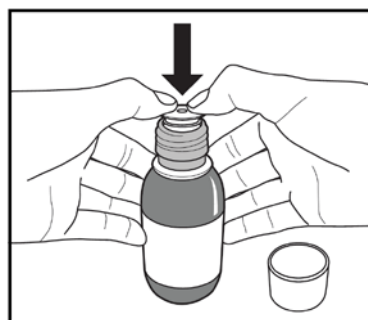
Rist flasken kraftig før den første dosen, ettersom langvarig oppbevaring fører til at det dannes en solid masse i bunnen av flasken. Følg instruksjonene nedenfor:



Figur A.



Figur B.



Figur C.

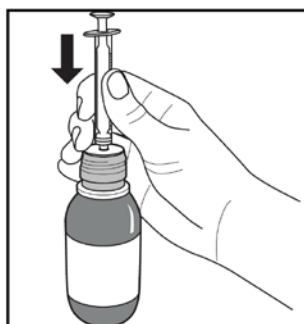
1. Ta flasken ut av kjøleskapet. På flaskeetiketten noterer du datoen du tok flasken ut av kjøleskapet.
2. Rist flasken kraftig i **minst 20 sekunder** til den solide massen i bunnen av flasken er fullstendig oppløst (figur A).
3. Skru av det barnesikrede skrulokket ved å trykke den hardt ned mens du vrir den mot klokken (figur B).
4. Plasser den åpne flasken stående på et bord. Trykk plastadapteren så langt ned i flaskehalsen som mulig (figur C) og skru på igjen det barnesikrede skrulokket.

Se instruksjonene nedenfor for videre dosering: «Tilberedning av en medisindose»

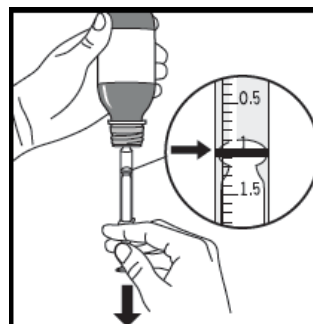
### Tilberedning av en medisindose



Figur D.



Figur E.



Figur F.

1. Rist flasken kraftig i **minst 5 sekunder** (figur D).
2. Åpne deretter umiddelbart flasken ved å skru av det barnesikrede skrulokket.
3. Skyv stempelet i oralsprøyten helt inn.
4. Hold flasken i stående stilling og sett oralsprøyten bestemt inn i hullet øverst på flasken (figur E).
5. Snu forsiktig flasken opp ned med oralsprøyten på plass (figur F).
6. For å sikre at du trekker ut den foreskrevne dosen (ml), trekker du stempelet **sakte** ned til den øverste kanten av den svarte ringen er nøyaktig på linje med streken som angir dosen (figur F). Hvis du ser luftbobler inne i den fylte oralsprøyten, må du skyve stempelet oppover til luftboblene forsvinner. Trekk deretter stempelet ned igjen til den øverste kanten på den svarte ringen er nøyaktig på linje med streken som angir dosen.
7. Snu flasken til stående stilling igjen. Vri oralsprøyten forsiktig ut av flasken.
8. Dosen må administreres i munnen umiddelbart (uten fortykning) for å unngå kakedannelse i oralsprøyten. Innholdet skal svelges, og oralsprøyten må derfor tømmes **sakte** – hurtig spruting av medisinen kan forårsake kvalning.
9. Det barnesikrede skrulokket må umiddelbart skrues på igjen etter bruk. Flaskeadapteren skal ikke fjernes.
10. Flasken kan oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 25 °C).

### **Rengjøring:**

Rengjør oralsprøyten **umiddelbart** med vann. Ta stempelet ut av sylindere og skyll begge med vann. Rist av gjenværende vann og la den demonterte oralsprøyten tørke før du monterer den igjen for neste doseringsøkt.

### **Dersom du tar for mye av Orfadin**

Hvis du har tatt for mye av denne medisinen enn hva som er anbefalt, må du kontakte legen din eller apotek så raskt som mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Orfadin**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du glemmer å ta en dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Orfadin**

Dersom du har den oppfatningen at legemidlet ikke virker som den skal, ta kontakt med legen. Du må ikke endre dose eller avslutte behandlingen uten rådgivning fra legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du merker bivirkninger som har med øynene å gjøre, skal du kontakte legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Nitisonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier i blodet, noe som kan forårsake øyerelaterte symptomer. Vanlige øyerelaterte bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) forårsaket av forhøyede tyrosinverdier, er betennelse i øyet (konjunktivitt), uklarhet og betennelse i hornhinnen (keratitt), lysfølsomhet (fotofobi) og smerter i øyet. Betennelse i øyelokket (blefaritt) er en mindre vanlig bivirkning (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

### Andre vanlige bivirkninger

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni) og hvite blodceller (leukopeni), mangel på visse hvite blodceller (granulocytopeni).

### Andre mindre vanlige bivirkninger

- Økt antall hvite blodceller (leukocytose).

- Kløe (pruritus), betennelse i huden (eksfoliativ dermatitt), utslett.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Orfadin**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Flasken må oppbevares stående.

Etter anbrudd, kan legemidlet oppbevares i en enkeltperiode på 2 måneder ved høyst 25 °C. Etter denne perioden skal legemidlet kastes.

Glem ikke å merke datoen på flasken når du tar den ut av kjøleskapet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Orfadin**

- Virkestoff er nitisinon.
- Hver ml inneholder 4 mg nitisinon.
- Andre innholdsstoffer er hydroksypropylmetylcellulose, glyserol (se avsnitt 2), polysorbat 80, natriumbenzoat (E211) (se avsnitt 2), sitronsyremonohydrat, natriumsitrat (se avsnitt 2), jordbæraroma (kunstig) og destillert vann.

### **Hvordan Orfadin ser ut og innholdet i pakningen**

Den orale suspensjonen er en hvit, litt tyktflytende og ugjennomsiktig suspensjon. Før du rister flasken, ser Orfadin-miksturen ut som en lett opaliserende væske med en solid masse på bunnen.

Den leveres i en 100 ml brun glassflaske med et hvitt skrulokk med barnesikring.

Hver flaske inneholder 90 ml mikstur, suspensjon

Hver pakning inneholder én flaske, én flaskeadapter og tre oralsprøyter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Sverige

### **Tilvirker**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Sverige



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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.