

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orfadin 2 mg kapsułki twarde  
Orfadin 5 mg kapsułki twarde  
Orfadin 10 mg kapsułki twarde  
Orfadin 20 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna kapsułka zawiera 2 mg nityzynonu.  
Jedna kapsułka zawiera 5 mg nityzynonu.  
Jedna kapsułka zawiera 10 mg nityzynonu.  
Jedna kapsułka zawiera 20 mg nityzynonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułki twarde.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (6x16 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „NTBC 2mg” na otoczce kapsułki.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (6x16 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „NTBC 5mg” na otoczce kapsułki.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (6x16 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „NTBC 10mg” na otoczce kapsułki.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki (6x16 mm) oznakowane czarnym nadrukiem „NTBC 20mg” na otoczce kapsułki.

Kapsułki zawierają biały lub białawy proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (we wszystkich grupach wiekowych) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z HT-1.

#### Dawkowanie

Leczenie pacjentów z wszystkimi genotypami choroby należy rozpoczynać jak najwcześniej w celu zwiększenia szansy przeżycia i uniknięcia powikłań obejmujących niewydolność wątroby, nowotwór wątroby i chorobę nerek. Podczas leczenia nityzynonem wymagane jest jednoczesne stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę oraz monitorowanie aminokwasów w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zalecana początkowa dawka dobową leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Zalecane jest podawanie

dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

#### *Modyfikacja dawki*

Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztyniloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych (patrz punkt 4.4). Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztyniloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów.

Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała.

Niemniej oprócz wykonywania powyższych testów, na początku leczenia, po zmianie z dawkowania dwa razy na dobę na raz na dobę lub w przypadku pogorszenia może okazać się konieczna ściślejsza obserwacja wszystkich dostępnych parametrów biochemicznych (tj. poziom bursztyniloacetonu w osoczu, kwasu 5-amionolewulinowego (ALA) w moczu i aktywność syntazy porfobilinogenu (PBG) erytrocytów).

#### *Szczególne populacje*

Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawki leku u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecenia dotyczące dawki w mg/kg są takie same jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

#### Sposób podawania

Kapsułkę można otworzyć i bezpośrednio przed podaniem wymieszać jej zawartość (proszek) z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej.

Produkt leczniczy Orfadin jest także dostępny w postaci zawiesiny doustnej 4 mg/ml dla dzieci i młodzieży, które mają trudności z połknięciem kapsułek.

W przypadku rozpoczęcia stosowania nityzynonu z jedzeniem, zaleca się rutynowe kontynuowanie takiego sposobu przyjmowania, patrz punkt 4.5.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Monitorowanie stężenia tyrozyny w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem, a następnie w regularnych odstępach czasu – przynajmniej raz w roku, zaleca się wykonania badania oczu z użyciem lampy szczelinowej. Pacjent, u którego występują zaburzenia widzenia podczas leczenia nityzynonem powinien być niezwłocznie zbadany przez okulistę. Należy ustalić, czy pacjent/pacjentka przestrzega zalecanej diety oraz wykonać pomiar stężenia tyrozyny w osoczu. W przypadku, gdy poziom tyrozyny w osoczu przekracza 500 mikromoli/l należy wprowadzić bardziej restrykcyjną dietę pod względem zawartości tyrozyny i fenyloalaniny. Nie

zaleca się obniżania stężenia tyrozyny w osoczu za pomocą obniżenia lub odstawienia nityzynonu, ponieważ defekt metaboliczny może powodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

#### Obserwacja czynności wątroby

Należy regularnie obserwować czynności wątroby wykonując testy wątrobowe i obrazowanie wątroby. Ponadto zaleca się obserwowanie stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy. Wzrost stężeń alfa-fetoproteiny w surowicy może być oznaką nieprawidłowego leczenia. Pacjenci z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny lub oznakami guzków w wątrobie powinni zawsze być badani w kierunku obecności złośliwych nowotworów wątroby.

#### Obserwacja liczby płytek krwi i białych krwinek (WBC)

Zaleca się prowadzenie regularnych obserwacji liczby płytek krwi i białych krwinek, ponieważ podczas oceny klinicznej zaobserwowano kilka przypadków odwracalnej trombocytopenii i leukopenii.

Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy; krótsze odstępy między wizytami zalecane są w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Nityzynon jest umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9. W związku z tym leczenie nityzynonem może prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP 2C9. Należy dokładnie monitorować pacjentów leczonych nityzynonem, którzy jednocześnie otrzymują produkty lecznicze z wąskim oknem terapeutycznym metabolizowane przez CYP 2C9, takie jak warfaryna i fenytoina. Konieczne może być dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych tego typu (patrz punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nityzynon jest metabolizowany *in vitro* przez CYP 3A4 i w związku z tym modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku równoczesnego podawania nityzynonu z inhibitorami lub lekami indukującymi ten enzym.

Z danych uzyskanych z badania klinicznego interakcji 80 mg nityzynonu w stanie stacjonarnym wynika, że nityzynon jest umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9 (2,3-krotne zwiększenie pola pod krzywą [AUC] tolbutamidu). W związku z tym leczenie nityzynonem może prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP 2C9 (patrz punkt 4.4).

Nityzynon jest słabym induktorem CYP 2E1 (30% zmniejszenie AUC chlorzoksazonu) oraz słabym inhibitorem OAT1 i OAT3 (1,7-krotne zwiększenie AUC furosemidu). Nityzynon nie hamował jednak aktywności CYP 2D6 (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono udokumentowanych badań nad interakcją produktu Orfadin kapsułki twarde z pożywieniem. Tym niemniej nityzynon podawano wraz z jedzeniem podczas badań ustalających skuteczność i bezpieczeństwo leku. Dlatego zaleca się rutynowo stosować nityzynon z jedzeniem, jeśli w taki sposób rozpoczęto leczenie, produktem Orfadin w postaci kapsułek twardych, patrz punkt 4.2.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania nityzynonu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Orfadin nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania nityzynonu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nityzynon przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały niepożądane działania leku u młodych w okresie pourodzeniowym wywołane kontaktem z lekiem przez mleko. W związku z tym matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu nityzynonu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Orfadin wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane dotyczące oczu (patrz punkt 4.8) mogą wpływać na wzrok. W przypadku wpływu na wzrok pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia takiego wpływu.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania niepożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczające zapalenie skóry może występować niezbyt często.

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i bezwzględnej częstości opierają się na danych z badań klinicznych oraz stosowaniu po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Układ narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	niezbyt często	leukocytoza
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka
	niezbyt często	zapalenie powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd
Badania diagnostyczne	bardzo często	podwyższone stężenia tyrozyny

### Opis wybranych działań niepożądanych

Leczenie nityzynonem prowadzi do podwyższonego poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z reakcjami niepożądanymi związanymi z okiem takimi jak zmętnienie rogówki i zmiany hiperkeratotyczne. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym typem tyrozyneimii przez obniżenie poziomu tyrozyny (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych granulocytopenia była ciężka ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) jedynie niezbyt często i nie wiązała się z zakażeniami. Działania niepożądane wpływające na zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA ustępowały podczas dalszego leczenia nityzynonem.

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpoczynać niezwłocznie po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozinemii typu 1 (HT-1). Z danych uzyskanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu nie wynika, aby profil bezpieczeństwa był różny w różnych podgrupach dzieci i młodzieży lub różny od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Przypadkowe spożycie nityzynonu przez osobę na diecie bez ograniczenia podaży tyrozyny i fenyloalaniny spowoduje podwyższenie poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z toksycznym wpływem na oczy, skórę i układ nerwowy. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym rodzajem tyrozinemii. Brak dostępnych informacji o swoistym leczeniu w przypadku przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16A X04.

#### Mechanizm działania

Zaburzenie biochemiczne w dziedzicznej tyrozinemii typu 1 (HT-1) polega na braku hydrolazy fumaryloacetooctanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetooctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetooctanu i fumaryloacetooctanu. U pacjentów z HT-1 te półprodukty zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloaceton i bursztynyloacetooctan. Bursztynyloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy porfobilinogenu erytrocytów i poziomu 5-aminolewulinianu w moczu, zmniejszenia wydalanego z moczem bursztynyloacetonu, zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu oraz zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych. Dane uzyskane podczas badania klinicznego wskazują, że u ponad 90% pacjentów stężenie bursztynyloacetonu wydalanego z moczem uległo normalizacji w pierwszym tygodniu leczenia. Po właściwym dostosowaniu dawki nityzynonu obecność bursztynyloacetonu nie powinna być wykrywana w moczu i osoczu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne było otwarte i bez grupy kontrolnej. Częstotliwość dawkowania w badaniu wynosiła dwa razy na dobę. Prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem jest przedstawione w tabeli poniżej.

Badanie NTBC (N=250)			
Wiek na początku leczenia	2 lata	4 lata	6 lat
≤ 2 miesiące	93%	93%	93%
≤ 6 miesięcy	93%	93%	93%
> 6 miesięcy	96%	95%	95%
Ogólnie	94%	94%	94%

Dane z badania wykorzystanego jako źródło danych historycznych z grup kontrolnych (van Spronsen et al., 1994) wykazały następujące prawdopodobieństwo przeżycia.

Wiek w chwili wystąpienia objawów	1 rok	2 lata
< 2 miesiące	38%	29%
>2-6 miesięcy	74%	74%
> 6 miesięcy	96%	96%

Ponadto leczenie nityzynonem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych. Stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie leczenia powoduje dalsze zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem u pacjentów w wieku 24 miesięcy lub młodszych w momencie rozpoczęcia leczenia i u pacjentów w wieku powyżej 24 miesięcy w momencie rozpoczęcia leczenia:

Badanie NTBC (N=250)							
	Liczba pacjentów w punktach czasowych				Prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (95% przedział ufności) w punktach czasowych		
	początek	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
Wszyscy pacjenci	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Wiek na początku leczenia ≤ 24 miesiące	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Wiek na początku leczenia > 24 miesiące	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Z międzynarodowej ankiety z udziałem pacjentów z HT-1 leczonych jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych wynika, że raka wątrobowokomórkowego zdiagnozowano u 18% wszystkich pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeprowadzono badanie z udziałem 19 pacjentów z HT-1 oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem dwa razy na dobę. Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych lub innych ocenach bezpieczeństwa między dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę. Żaden z pacjentów nie miał

wykrywalnego stężenia bursztynyloacetonu po zakończeniu okresu leczenia jedną dawką na dobę. Badanie wskazuje na to, że podawanie raz na dobę jest bezpieczne i skuteczne u pacjentów w każdym wieku. Dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg są jednak ograniczone.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nityzynonu. U 10 zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki kapsułek nityzynonu (1 mg/kg masy ciała) końcowy okres półtrwania (mediana) nityzynonu w osoczu wynosił 54 godziny (wahając się od 39 do 86 godzin). Analizę parametrów farmakokinetycznych populacji przeprowadzono na grupie 207 pacjentów z HT-1. Klirens i okres półtrwania określono odpowiednio jako 0,0956 l/kg masy ciała/dobę i 52,1 godziny.

Badania *in vitro* wykorzystujące mikrosomy ludzkiej wątroby i enzymy P450 z ekspresją cDNA wykazały ograniczony metabolizm, w którym pośredniczy CYP 3A4.

Z danych uzyskanych z badania klinicznego interakcji 80 mg nityzynonu w stanie stacjonarnym wynika, że nityzynon powodował 2,3-krotne zwiększenie  $AUC_{\infty}$  tolbutamidu (substrat CYP 2C9), co wskazuje na umiarkowane hamowanie aktywności CYP 2C9. Nityzynon powodował około 30% zmniejszenie  $AUC_{\infty}$  chlorzoksazonu, co wskazuje na słabą indukcję aktywności CYP 2E1. Nityzynon nie hamuje aktywności CYP 2D6, ponieważ podanie nityzynonu nie wpływało na  $AUC_{\infty}$  metoprololu.  $AUC_{\infty}$  furosemidu uległo 1,7-krotnemu zwiększeniu, co wskazuje na słabe hamowanie aktywności OAT1/OAT3 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się hamowania przez nityzynon metabolizmu, w którym pośredniczą CYP 1A2, 2C19 lub 3A4 lub indukowania CYP 1A2, 2B6 lub 3A4/5. Nie oczekuje się hamowania przez nityzynon transportu, w którym pośredniczą P-gp, BCRP lub OCT2. Nie oczekuje się, aby stężenie nityzynonu w osoczu osiągnięte w warunkach klinicznych hamowało transport, w którym pośredniczą OATP1B1 i OATP1B3.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nityzynon stosowany w dawkach klinicznie istotnych wykazuje toksyczność dla zarodka i płodu u szczurów, myszy i królików. U królików nityzynon powodował uzależniony od wielkości dawki wzrost wad rozwojowych (przepuklina pępkowa i wytrzewienie) poczynając od dawki 2,5-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (2 mg/kg/dobę).

Badanie przed i postnatalne myszy wykazało statystycznie istotne ograniczenie przeżycia i wzrostu miotów w okresie karmienia przy podawaniu odpowiednio 125- i 25-krotnie większej dawki niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi, z trendem negatywnego wpływu na przeżycie miotów zaczynającym się od dawki 5 mg/kg/dobę. U szczurów kontakt z lekiem przez mleko powodował zmniejszenie średniej urodzeniowej masy ciała i zmętnienie rogówki.

W badaniach *in vitro* nie zauważono działania mutagennego, a jedynie słabe klastogenne działanie. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono śladów genotoksyczności (test mikrojąderekowy i badanie nieplanowej syntezy DNA na myszach). Nityzynon nie wykazał działania rakotwórczego w 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznych (TgrasH2).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Zawartość kapsułki

skrobia (kukurydziana) wstępnie żelowana



#### Otoczka kapsułki

żelatyna

dwutlenek tytanu (E 171)

#### Nadruk

tlenek żelaza czarny (E 172),

szelak,

glikol propylenowy

wodorotlenek amonu.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Przed upływem okresu ważności pacjent może przechowywać kapsułki przez 2 miesiące (dotyczy kapsułek 2 mg) lub przez 3 miesiące (dotyczy kapsułek 5 mg, 10 mg i 20 mg) w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu produkt należy usunąć.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z wieczkiem z polietylenu o niskiej gęstości z membraną gwarancyjną (LDPE) zawierający 60 kapsułek.

Każde opakowanie zawiera 1 butelkę.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Szwecja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 stycznia 2010.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orfadin 4 mg/ml zawiesina doustna

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 4 mg nityzynonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml zawiera:

sód 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerol 500 mg

sodu benzoesan 1 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Biała, nieco lepka, nieprzezroczysta zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (we wszystkich grupach wiekowych) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z HT-1.

#### Dawkowanie

Leczenie pacjentów z wszystkimi genotypami choroby należy rozpoczynać jak najwcześniej w celu zwiększenia szansy przeżycia i uniknięcia powikłań obejmujących niewydolność wątroby, nowotwór wątroby i chorobę nerek. Podczas leczenia nityzynonem wymagane jest jednoczesne stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę oraz monitorowanie aminokwasów w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zalecana początkowa dawka dobową leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

#### *Modyfikacja dawki*

Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztyniloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych (patrz punkt 4.4). Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztyniloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę. Po dokonaniu oceny

wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów.

Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała.

Niemniej oprócz wykonywania powyższych testów, na początku leczenia, po zmianie z dawkowania dwa razy na dobę na raz na dobę lub w przypadku pogorszenia może okazać się konieczna ściślejsza obserwacja wszystkich dostępnych parametrów biochemicznych (tj. poziom bursztyniloacetonu w osoczu, kwasu 5-amionolewulinowego (ALA) w moczu i aktywność syntazy porfobilinogenu (PBG) erytrocytów).

#### *Szczególne populacje*

Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawki leku u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecenia dotyczące dawki w mg/kg są takie same jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

#### Sposób podawania

Zawiesina jest podawana bez rozcieńczenia do ust pacjenta za pomocą strzykawki doustnej. Dołączone do opakowania strzykawki doustne o pojemnościach 1 ml, 3 ml i 5 ml są przeznaczone do odmierzenia dawki w ml zgodnie z zaleconym dawkowaniem. Strzykawki doustne są skalowane odpowiednio co 0,01 ml, 0,1 ml i 0,2 ml. Poniższa tabela przedstawia sposób przeliczania dawki (mg/ml) w zależności od trzech rozmiarów strzykawki doustnej.

Tabele do przeliczania dawki w zależności od trzech rozmiarów strzykawki doustnej:

Strzykawka doustna 1 ml (ze skalą 0,01 ml)	Dawka produktu leczniczego 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

Strzykawka doustna 3 ml (ze skalą 0,1 ml)	Dawka produktu leczniczego 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

Strzykawka doustna 5 ml (ze skalą 0,2 ml)	Dawka produktu leczniczego 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

#### *Ważne informacje dotyczące instrukcji użytkowania:*

Przed każdym użyciem należy ponownie uzyskać zawieszinę energicznie nią wstrząsając. Przed ponownym uzyskaniem zawiesziny produkt leczniczy może mieć postać stałej bryły z lekko opalizującym supernatantem. Dawkę należy pobrać i podać bezpośrednio po ponownym uzyskaniu zawiesziny.

W celu zapewnienia dokładnego dawkowania istotne jest postępowanie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi przygotowania i podania dawki, podanymi w punkcie 6.6.

Zaleca się, aby fachowy personel medyczny poinstruował pacjenta lub jego opiekuna jak posługiwać się strzykawkami doustnymi żeby upewnić się, że podawana jest prawidłowa objętość i że zalecana dawka jest podawana w mililitrach.

Produkt leczniczy Orfadin jest także dostępny w kapsułkach 2 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg, jeśli uważa się to za bardziej odpowiednie dla pacjenta.

Zaleca się przyjmowanie zawiesziny doustnej razem z jedzeniem, patrz punkt 4.5.

#### Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Do strzykawki doustnej nie należy przymocowywać igły, przewodu dożylnego ani żadnego innego urządzenia do podawania pozajelitowego.

Produkt leczniczy Orfadin jest przeznaczony wyłącznie do podania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Monitorowanie stężenia tyrozyny w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem, a następnie w regularnych odstępach czasu – przynajmniej raz w roku, zaleca się wykonania badania osocza z użyciem lampy szczelinowej. Pacjent, u którego występują zaburzenia widzenia podczas leczenia nityzynonem powinien być niezwłocznie zbadany przez okulistę. Należy ustalić, czy pacjent/pacjentka przestrzega zalecanej diety oraz wykonać pomiar stężenia tyrozyny w osoczu. W przypadku, gdy poziom tyrozyny w osoczu przekracza 500 mikromoli/l należy wprowadzić bardziej restrykcyjną dietę pod względem zawartości tyrozyny i fenyloalaniny. Nie zaleca się obniżania stężenia tyrozyny w osoczu za pomocą obniżenia lub odstawienia nityzynonu, ponieważ defekt metaboliczny może powodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

#### Obserwacja czynności wątroby

Należy regularnie obserwować czynności wątroby wykonując testy wątrobowe i obrazowanie wątroby. Ponadto zaleca się obserwowanie stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy. Wzrost stężeń alfa-fetoproteiny w surowicy może być oznaką nieprawidłowego leczenia. Pacjenci z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny lub oznakami guzków w wątrobie powinni zawsze być badani w kierunku obecności złośliwych nowotworów wątroby.

#### Obserwacja liczby płytek krwi i białych krwinek (WBC)

Zaleca się prowadzenie regularnych obserwacji liczby płytek krwi i białych krwinek, ponieważ podczas oceny klinicznej zaobserwowano kilka przypadków odwracalnej trombocytopenii i leukopenii.

Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy; krótsze odstępy między wizytami zalecane są w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Nityzynon jest umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9. W związku z tym leczenie nityzynonem może prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP 2C9. Należy dokładnie monitorować pacjentów leczonych nityzynonem, którzy jednocześnie otrzymują produkty lecznicze z wąskim oknem terapeutycznym metabolizowane przez CYP 2C9, takie jak warfaryna i fenytoina. Konieczne może być dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych tego typu (patrz punkt 4.5).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

##### *Glicerol*

Każdy ml zawiera 500 mg. Dawka wynosząca 20 ml zawiesiny doustnej (10 g glicerolu) lub więcej może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

##### *Sód*

Każdy ml zawiera 0,7 mg (0,03 mmol).

##### *Benzoesan sodu*

Każdy ml zawiera 1 mg. Zwiększenie stężenia bilirubiny po jej wyparciu z albuminy, spowodowanym przez kwas benzoesowy i jego sole, może nasilić żółtaczkę u przedterminowych oraz donoszonych noworodków z żółtaczką i prowadzić do żółtaczki jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej). Dlatego duże znaczenie ma ściśle monitorowanie poziomu bilirubiny w osoczu nowonarodzonego pacjenta. Stężenie bilirubiny należy zmierzyć przed rozpoczęciem leczenia: w przypadku znacznego zwiększenia stężenia bilirubiny w osoczu, zwłaszcza u wcześniaków z takimi czynnikami ryzyka jak kwasica i niski poziom albuminy, należy rozważyć leczenie produktem leczniczym Orfadin w postaci kapsułki w odpowiednio wyliczonej według masy ciała ilości zamiast zawiesiny doustnej, aż do znormalizowania stężenia niesprężonej bilirubiny w osoczu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nityzynon jest metabolizowany *in vitro* przez CYP 3A4 i w związku z tym modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku równoczesnego podawania nityzynonu z inhibitorami lub lekami indukującymi ten enzym.

Z danych uzyskanych z badania klinicznego interakcji 80 mg nityzynonu w stanie stacjonarnym wynika, że nityzynon jest umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9 (2,3-krotne zwiększenie pola pod krzywą [AUC] tolbutamidu). W związku z tym leczenie nityzynonem może prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP 2C9 (patrz punkt 4.4).

Nityzynon jest słabym induktorem CYP 2E1 (30% zmniejszenie AUC chlorzoksazonu) oraz słabym inhibitorem OAT1 i OAT3 (1,7-krotne zwiększenie AUC furosemidu). Nityzynon nie hamował jednak aktywności CYP 2D6 (patrz punkt 5.2).

Jedzenie nie wpływa na dostępność biologiczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej, ale przyjmowanie z jedzeniem zmniejsza tempo wchłaniania i w konsekwencji prowadzi do mniejszych wahań stężeń w surowicy między dawkami. Dlatego zaleca się przyjmowanie zawiesiny doustnej razem z jedzeniem, patrz punkt 4.2.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania nityzynonu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Orfadin nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania nityzynonu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nityzynon przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały niepożądane działania leku u młodych w okresie pourodzeniowym wywołane kontaktem z lekiem przez mleko. W związku z tym matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu nityzynonu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Orfadin wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane dotyczące oczu (patrz punkt 4.8) mogą wpływać na wzrok. W przypadku wpływu na wzrok pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia takiego wpływu.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania niepożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczające zapalenie skóry może występować niezbyt często.

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i bezwzględnej częstości opierają się na danych z badań klinicznych oraz stosowaniu po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Układ narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	niezbyt często	leukocytoza
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka
	niezbyt często	zapalenie powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd
Badania diagnostyczne	bardzo często	podwyższone stężenia tyrozyny

### Opis wybranych działań niepożądanych

Leczenie nityzynonem prowadzi do podwyższonego poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z reakcjami niepożądanymi związanymi z okiem takimi jak zmętnienie rogówki i zmiany hiperkeratotyczne. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym typem tyrozinemii przez obniżenie poziomu tyrozyny (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych granulocytopenia była ciężka ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) jedynie niezbyt często i nie wiązała się z zakażeniami. Działania niepożądane wpływające na zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA ustępowały podczas dalszego leczenia nityzynonem.

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpoczynać niezwłocznie po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozinemii typu 1 (HT-1). Z danych uzyskanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu nie wynika, aby profil bezpieczeństwa był różny w różnych podgrupach dzieci i młodzieży lub różny od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Przypadkowe spożycie nityzynonu przez osobę na diecie bez ograniczenia podaży tyrozyny i fenyloalaniny spowoduje podwyższenie poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z toksycznym wpływem na oczy, skórę i układ nerwowy. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym rodzajem tyrozinemii. Brak dostępnych informacji o swoistym leczeniu w przypadku przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16A X04.

#### Mechanizm działania

Zaburzenie biochemiczne w dziedzicznej tyrozinemii typu 1 (HT-1) polega na braku hydrolazy fumaryloacetoocetanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocetanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych produktów - maleiloacetoocetanu i fumaryloacetoocetanu. U pacjentów z HT-1 te półprodukty zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloaceton i bursztynyloacetoocetan. Bursztynyloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy porfobilinogenu erytrocytów i poziomu 5-aminolewulinianu w moczu, zmniejszenia wydalanego z moczem bursztynyloacetonu, zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu oraz zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych. Dane uzyskane podczas badania klinicznego wskazują, że u ponad 90% pacjentów stężenie bursztynyloacetonu wydalanego z moczem uległo normalizacji w pierwszym tygodniu leczenia. Po właściwym dostosowaniu dawki nityzynonu obecność bursztynyloacetonu nie powinna być wykrywana w moczu i osoczu.



### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne było otwarte i bez grupy kontrolnej. Częstotliwość dawkowania w badaniu wynosiła dwa razy na dobę. Prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem jest przedstawione w tabeli poniżej.

Badanie NTBC (N=250)			
Wiek na początku leczenia	2 lata	4 lata	6 lat
≤ 2 miesiące	93%	93%	93%
≤ 6 miesięcy	93%	93%	93%
> 6 miesięcy	96%	95%	95%
Ogólnie	94%	94%	94%

Dane z badania wykorzystanego jako źródło danych historycznych z grup kontrolnych (van Spronsen et al., 1994) wykazały następujące prawdopodobieństwo przeżycia.

Wiek w chwili wystąpienia objawów	1 rok	2 lata
< 2 miesiące	38%	29%
>2-6 miesięcy	74%	74%
> 6 miesięcy	96%	96%

Ponadto leczenie nityzynonem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych. Stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie leczenia powoduje dalsze zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem u pacjentów w wieku 24 miesięcy lub młodszych w momencie rozpoczęcia leczenia i u pacjentów w wieku powyżej 24 miesięcy w momencie rozpoczęcia leczenia:

Badanie NTBC (N=250)							
	Liczba pacjentów w punktach czasowych				Prawdopodobieństwo braku wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (95% przedział ufności) w punktach czasowych		
	początek	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
Wszyscy pacjenci	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Wiek na początku leczenia ≤ 24 miesiące	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Wiek na początku leczenia > 24 miesiące	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Z międzynarodowej ankiety z udziałem pacjentów z HT-1 leczonych jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych wynika, że raka wątrobowokomórkowego zdiagnozowano u 18% wszystkich pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeprowadzono badanie z udziałem 19 pacjentów z HT-1 oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem dwa razy na dobę. Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych lub innych ocenach bezpieczeństwa między dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę. Żaden z pacjentów nie miał

wykrywalnego stężenia bursztynyloacetonu po zakończeniu okresu leczenia jedną dawką na dobę. Badanie wskazuje na to, że podawanie raz na dobę jest bezpieczne i skuteczne u pacjentów w każdym wieku. Dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg są jednak ograniczone.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nityzynonu. U 10 zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki kapsułek nityzynonu (1 mg/kg masy ciała) końcowy okres półtrwania (mediana) nityzynonu w osoczu wynosił 54 godziny (wahając się od 39 do 86 godzin). Analizę parametrów farmakokinetycznych populacji przeprowadzono na grupie 207 pacjentów z HT-1. Klirens i okres półtrwania określono odpowiednio jako 0,0956 l/kg masy ciała/dobę i 52,1 godziny.

Badania *in vitro* wykorzystujące mikrosomy ludzkiej wątroby i enzymy P450 z ekspresją cDNA wykazały ograniczony metabolizm, w którym pośredniczy CYP 3A4.

Z danych uzyskanych z badania klinicznego interakcji 80 mg nityzynonu w stanie stacjonarnym wynika, że nityzynon powodował 2,3-krotne zwiększenie  $AUC_{\infty}$  tolbutamidu (substrat CYP 2C9), co wskazuje na umiarkowane hamowanie aktywności CYP 2C9. Nityzynon powodował około 30% zmniejszenie  $AUC_{\infty}$  chlorzoksazonu, co wskazuje na słabą indukcję aktywności CYP 2E1. Nityzynon nie hamuje aktywności CYP 2D6, ponieważ podanie nityzynonu nie wpływało na  $AUC_{\infty}$  metoprololu.  $AUC_{\infty}$  furosemidu uległo 1,7-krotnemu zwiększeniu, co wskazuje na słabe hamowanie aktywności OAT1/OAT3 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się hamowania przez nityzynon metabolizmu, w którym pośredniczą CYP 1A2, 2C19 lub 3A4 lub indukowania CYP 1A2, 2B6 lub 3A4/5. Nie oczekuje się hamowania przez nityzynon transportu, w którym pośredniczą P-gp, BCRP lub OCT2. Nie oczekuje się, aby stężenie nityzynonu w osoczu osiągnięte w warunkach klinicznych hamowało transport, w którym pośredniczą OATP1B1 i OATP1B3.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nityzynon stosowany w dawkach klinicznie istotnych wykazuje toksyczność dla zarodka i płodu u szczurów, myszy i królików. U królików nityzynon powodował uzależniony od wielkości dawki wzrost wad rozwojowych (przepuklina pępkowa i wytrzewienie) poczynając od dawki 2,5-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (2 mg/kg/dobę).

Badanie przed i postnatalne myszy wykazało statystycznie istotne ograniczenie przeżycia i wzrostu miotów w okresie karmienia przy podawaniu odpowiednio 125- i 25-krotnie większej dawki niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi, z trendem negatywnego wpływu na przeżycie miotów zaczynającym się od dawki 5 mg/kg/dobę. U szczurów kontakt z lekiem przez mleko powodował zmniejszenie średniej urodzeniowej masy ciała i zmętnienie rogówki.

W badaniach *in vitro* nie zauważono działania mutagennego, a jedynie słabe klastogenne działanie. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono śladów genotoksyczności (test mikrojąderkowy i badanie nieplanowej syntezy DNA na myszach). Nityzynon nie wykazał działania rakotwórczego w 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznym (TgrasH2).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylometyloceluloza  
Glicerol

Polisorbinian 80  
Sodu benzoesan (E211)  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Aromat truskawkowy (sztuczny)  
Woda oczyszczona

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu produkt jest stabilny w użyciu przez 2 miesiące w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu produkt należy usunąć.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.  
Przechowywać pionowo.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Brązowa szklana butelka 100 ml (typu III) z białą zakrętką z HPDE zabezpieczającą przed dostępem dzieci z uszczelnieniem i plombą. Każda butelka zawiera 90 ml zawiesiny doustnej. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, jeden adapter LDPE butelki oraz 3 polipropylenowe (PP) strzykawki doustne (1 ml, 3 ml i 5 ml).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

**Przed każdym użyciem należy ponownie uzyskać zawiesinę energicznie nią wstrząsając. Przed ponownym uzyskaniem zawiesiny produkt leczniczy może mieć postać stałej bryły z lekko opalizującym supernatantem. Dawkę należy pobrać i podać bezpośrednio po ponownym uzyskaniu zawiesiny. W celu zapewnienia dokładnego dawkowania istotne jest postępowanie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi przygotowania i podania dawki, podanymi poniżej.**

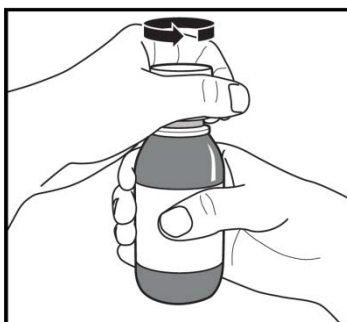
**W celu dokładnego odmierzania zaleconej dawki dołączono trzy strzykawki doustne (1 ml, 3 ml i 5 ml). Zaleca się, aby fachowy personel medyczny poinstruował pacjenta lub jego opiekuna jak posługiwać się strzykawkami doustnymi w celu upewnienia się, że podawana jest prawidłowa objętość.**

W jaki sposób po raz pierwszy przygotować nową butelkę leku:

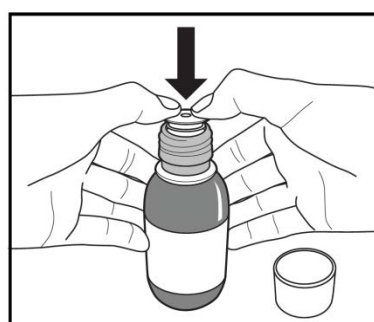
**Przed zastosowaniem pierwszej dawki należy energicznie potrząsnąć butelką, ponieważ podczas długotrwałego przechowywania cząstki utworzą na dnie butelki stałą bryłę.**



Rycina A.



Rycina B.

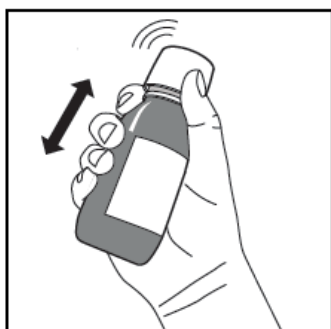


Rycina C.

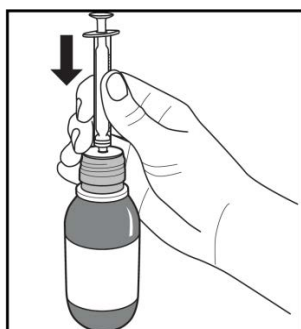
1. Wyjąć butelkę z lodówki. Proszę zanotować na etykiecie butelki datę jej wyjęcia z lodówki.
2. Energicznie potrząsnąć butelką przez **przynajmniej 20 sekund** aż do całkowitego zniknięcia stałej bryły na dnie butelki (Rycina A).
3. Zdjąć zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci, mocno dociskając ją i obracając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (Rycina B).
4. Postawić otwartą butelkę pionowo na stole i mocno wepchnąć plastikowy adapter jak najdalej do szyjki butelki (Rycina C). Zamknąć butelkę zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

W celu kolejnego dawkowania należy przestrzegać następujących instrukcji „W jaki sposób przygotować dawkę leku”.

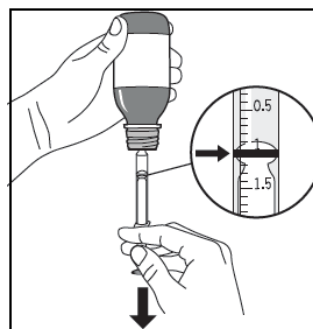
W jaki sposób przygotować dawkę leku



Rycina D.



Rycina E.



Rycina F.

1. Energicznie potrząsnąć butelką przez **przynajmniej 5 sekund** (Rycina D).
2. Następnie natychmiast otworzyć butelkę zdejmując zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci.
3. Wepchnąć do końca tłok strzykawki doustnej.
4. Trzymać butelkę w pozycji pionowej i mocno włożyć strzykawkę doustną do otworu adaptera u góry butelki (Rycina E).
5. Ostrożnie obrócić butelkę do góry dnem z założoną strzykawką doustną (Rycina F).
6. W celu pobrania zalecanej dawki (ml), **powoli** pociągnąć w dół tłok, aż górna krawędź czarnego pierścienia jest idealnie wyrównana z linią oznaczającą dawkę (Rycina F). Jeżeli wewnątrz napełnionej strzykawki doustnej znajdują się jakiegokolwiek pęcherzyki powietrza, popchnąć tłok z powrotem, aż pęcherzyki zostaną usunięte. Następnie ponownie pociągnąć tłok w dół, aż górna krawędź czarnego pierścienia jest idealnie wyrównana z linią oznaczającą dawkę.
7. Ponownie obrócić butelkę w pozycję pionową i odłączyć strzykawkę doustną delikatnie wykręcając ją z butelki.

8. W celu uniknięcia zbrylenia w strzykawce doustnej dawkę należy podać natychmiast do ust (bez rozcieńczenia). Strzykawka doustna powinna być **powoli** opróżniana, aby umożliwić przełykanie. Szybkie wstrzykiwanie produktu leczniczego może spowodować zadławienie.
9. Bezpośrednio po użyciu założyć zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Nie należy usuwać adaptera z butelki.
10. Butelka może być przechowywana w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w lodówce.

#### Czyszczenie

Strzykawkę doustną należy **natychmiast** wyczyścić wodą. Oddzielić cylinder strzykawki doustnej oraz tłok i umyć je wodą. Strząsnąć nadmiar wody i pozostawić rozmontowaną strzykawkę doustną do wyschnięcia aż do ponownego montażu przed kolejnym dawkowaniem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Szwecja

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/303/005

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 stycznia 2010.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

### **Kapsułki twarde 2 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg**

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

### **Zawiesina doustna 4 mg/ml:**

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orfadin 2 mg kapsułki twarde  
Orfadin 5 mg kapsułki twarde  
Orfadin 10 mg kapsułki twarde  
Orfadin 20 mg kapsułki twarde  
Nityzynon

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna kapsułka zawiera 2 mg nityzynonu  
Jedna kapsułka zawiera 5 mg nityzynonu  
Jedna kapsułka zawiera 10 mg nityzynonu  
Jedna kapsułka zawiera 20 mg nityzynonu

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsułek twardych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}  
SN: {numer}  
NN: {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Orfadin 2 mg kapsułki twarde

Orfadin 5 mg kapsułki twarde

Orfadin 10 mg kapsułki twarde

Orfadin 20 mg kapsułki twarde

Nityzynon

Podanie doustne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**5. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

2 mg: Przechowywać w lodówce. Produkt można przechować przez 2 miesiące w temperaturze nie przekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu należy go usunąć.

Data wyjęcia leku z lodówki:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Przechowywać w lodówce. Produkt można przechować przez 3 miesiące w temperaturze nie przekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu należy go usunąć.

Data wyjęcia leku z lodówki:

**6. NUMER SERII**

Lot

**7. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM LICZBY JEDNOSTEK**

60 kapsułek

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orfadin 4 mg/ml zawiesina doustna  
Nityzynon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 ml zawiera 4 mg nityzynonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina doustna  
1 butelka o pojemności 90 ml, 1 adapter do butelki, 3 strzykawki doustne (o pojemności 1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA (DROGI PODANIA)**

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.  
Przechowywać pionowo.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/303/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Orfadin 4 mg/ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orfadin 4 mg/ml zawiesina doustna  
Nityzynon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 ml zawiera 4 mg nityzynonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina doustna  
90 ml

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.  
Przechowywać pionowo.  
Produkt można przechowywać przez 2 miesiące w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu produkt należy usunąć.



Data wyjęcia z lodówki:

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/303/005

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Orfadin 2 mg kapsułki twarde**  
**Orfadin 5 mg kapsułki twarde**  
**Orfadin 10 mg kapsułki twarde**  
**Orfadin 20 mg kapsułki twarde**  
nityzynon

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Orfadin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orfadin
3. Jak przyjmować lek Orfadin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orfadin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Orfadin i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Orfadin jest nityzynon. Lek ten stosowany jest w leczeniu rzadkiej choroby zwanej dziedziczną tyrozynemią typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci (we wszystkich grupach wiekowych).

W tej chorobie organizm chorego nie jest w stanie w pełni rozkładać aminokwasu tyrozyny (aminokwasy tworzą cząsteczki białek w naszym organizmie), czego wynikiem jest tworzenie się szkodliwych substancji. Substancje te odkładane są w organizmie. Orfadin powstrzymuje rozkład tyrozyny i szkodliwe substancje nie powstają.

Przyjmując ten lek należy przestrzegać specjalnej diety, ponieważ tyrozyna pozostaje w organizmie. Taka dieta powinna opierać się na spożyciu małej ilości tyrozyny i fenyloalaniny (inny aminokwas).

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orfadin

##### Kiedy nie przyjmować leku Orfadin

- jeśli pacjent ma uczulenie na nityzynon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią, patrz punkt „Cięża i karmienie piersią”.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orfadin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Okulista dokona badania oczu pacjenta przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem, a następnie regularnie podczas leczenia nityzynonem. Jeśli u pacjenta wystąpi zaczerwienienie oczu lub inne

objawy związane z oczami, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Problemy z oczami (patrz punkt 4) mogą wskazywać na niedostateczne ograniczenia dietetyczne.

W trakcie leczenia od pacjenta pobierane będą próbki krwi w celu zbadania, czy leczenie jest odpowiednie oraz upewnienia się, że nie występują działania niepożądane, mogące powodować zaburzenia krwi.

U pacjenta będą okresowo przeprowadzane testy wątrobowe, ponieważ choroba atakuje wątrobę.

Kontrola lekarska powinna odbywać się co 6 miesięcy. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych zaleca się częstsze kontrole.

### **Lek Orfadin a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Orfadin może wpływać na działanie innych leków, takich jak:

- leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina),
- leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna).

### **Stosowanie leku Orfadin z jedzeniem**

W przypadku rozpoczęcia przyjmowania leku z jedzeniem zaleca się kontynuowanie takiego sposobu jego stosowania.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa tego leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Pacjentki planujące ciążę powinny skontaktować się z lekarzem. Pacjentka, która zajdzie w ciążę musi natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pacjentki przyjmujące ten lek nie mogą karmić piersią, patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Orfadin”.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek ten wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak jeśli u pacjenta występują reakcje niepożądane wpływające na wzrok, powinien on przerwać prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn do momentu powrotu wzroku do prawidłowego stanu (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

## **3. Jak przyjmować lek Orfadin**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie tym lekiem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu 1.

Zalecana całkowita dawka dobową leku to 1 mg/kg masy ciała w podaniu doustnym. Lekarz dostosuje dawkę indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

W razie trudności z połknięciem kapsułki, kapsułkę można otworzyć i wymieszać proszek bezpośrednio przed podaniem z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Orfadin**

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki tego leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie przyjęcia leku Orfadin**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli dawka zostanie pominięta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Przerwanie przyjmowania leku Orfadin**

W przypadku wrażenia, że działanie leku jest nieodpowiednie (zbyt mocne lub za słabe), należy zwrócić się do lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać leczenia przed skontaktowaniem się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy dotyczące oczu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Leczenie nityzynonem prowadzi do zwiększenia stężenia tyrozyny we krwi, co może powodować objawy dotyczące oczu. Częste objawy niepożądane dotyczące oczu (mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10) spowodowane przez zwiększone stężenie tyrozyny to zapalenie oka (zapalenie spojówek), zmętnienie i zapalenie rogówki, wrażliwość na światło (światłowstręt) oraz ból oka. Zapalenie powiek to niezbyt częste działanie niepożądane (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 100).

#### Inne częste działania niepożądane

- Zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) i białych krwinek (leukocytopenia), niedobór pewnego typu białych krwinek (granulocytopenia).

#### Inne niezbyt częste objawy niepożądane

- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza),
- świąd, zapalenie skóry (złuszczające), wysypka.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Orfadin**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po „EXP” i „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Lek ten może być przechowywany przez pojedynczy okres 2 miesięcy (dotyczy kapsułek 2 mg) lub 3 miesięcy (dotyczy kapsułek 5 mg, 10 mg, 20 mg) w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu lek należy usunąć.

Należy pamiętać o zapisaniu na butelce daty wyjęcia leku z lodówki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Orfadin**

- Substancją czynną leku jest nityzynon.  
*Orfadin 2 mg:* Jedna kapsułka zawiera 2 mg nityzynonu.  
*Orfadin 5 mg:* Jedna kapsułka zawiera 5 mg nityzynonu.  
*Orfadin 10 mg:* Jedna kapsułka zawiera 10 mg nityzynonu.  
*Orfadin 20 mg:* Jedna kapsułka zawiera 20 mg nityzynonu.
  
- Pozostałe składniki to:  
Zawartość kapsułki:  
skrobia (kukurydziana) wstępnie żelowana.  
Otoczka kapsułki:  
żelatyna  
dwutlenek tytanu (E 171).  
Nadruk:  
tlenek żelaza czarny (E 172)  
szelak  
glikol propylenowy  
wodorotlenek amonu

### **Jak wygląda lek Orfadin i co zawiera opakowanie**

Kapsułki są białe, nieprzezroczyste, twarde i wykonane z żelatyny z czarnym nadrukiem „NTBC” oraz wielkością dawki „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” lub „20 mg”. Kapsułki zawierają proszek o barwie białej lub zbliżonej do białej.

Kapsułki leku znajdują się w plastikowych butelkach z zamknięciem z membraną gwarancyjną. Każda butelka zawiera 60 kapsułek.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Szwecja

### **Wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Orfadin zawiesina doustna 4 mg/ml

nityzynon

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Orfadin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orfadin
3. Jak przyjmować lek Orfadin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orfadin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Orfadin i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Orfadin jest nityzynon. Lek ten stosowany jest w leczeniu rzadkiej choroby zwanej dziedziczną tyrozynemią typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci (we wszystkich grupach wiekowych).

W tej chorobie organizm chorego nie jest w stanie w pełni rozkładać aminokwasu tyrozyny (aminokwasy tworzą cząsteczki białek w naszym organizmie), czego wynikiem jest tworzenie się szkodliwych substancji. Substancje te odkładane są w organizmie. Orfadin powstrzymuje rozkład tyrozyny i szkodliwe substancje nie powstają.

Przyjmując ten lek należy przestrzegać specjalnej diety, ponieważ tyrozyna pozostaje w organizmie. Taka dieta powinna opierać się na spożyciu małej ilości tyrozyny i fenyloalaniny (inny aminokwas).

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orfadin

##### Kiedy nie przyjmować leku Orfadin

- jeśli pacjent ma uczulenie na nityzynon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Podczas stosowania tego leku nie należy karmić piersią, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orfadin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Okulista dokona badania oczu pacjenta przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem, a następnie regularnie podczas leczenia nityzynonem. Jeśli u pacjenta wystąpi zaczerwienienie oczu lub inne objawy związane z oczami, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Problemy z oczami (patrz punkt 4) mogą wskazywać na niedostateczne ograniczenia dietetyczne.



W trakcie leczenia od pacjenta pobierane będą próbki krwi w celu zbadania, czy leczenie jest odpowiednie oraz upewnienia się, że nie występują działania niepożądane, mogące powodować zaburzenia krwi.

U pacjenta będą okresowo przeprowadzane testy wątrobowe, ponieważ choroba atakuje wątrobę.

Kontrola lekarska powinna odbywać się co 6 miesięcy. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych zaleca się częstsze kontrole.

### **Lek Orfadin a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Orfadin może wpływać na działanie innych leków, takich jak:

- leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina),
- leki przeciwzkrzepowe (takie jak warfaryna).

### **Stosowanie leku Orfadin z jedzeniem**

Zaleca się przyjmowanie zawiesiny doustnej razem z jedzeniem.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa tego leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Pacjentki planujące ciążę powinny skontaktować się z lekarzem. Pacjentka, która zajdzie w ciążę musi natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pacjentki przyjmujące ten lek nie mogą karmić piersią, patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Orfadin”.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek ten wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak jeśli u pacjenta występują reakcje niepożądane wpływające na wzrok, powinien on przerwać prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn do momentu powrotu wzroku do prawidłowego stanu (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

### **Lek Orfadin zawiera sól, glicerol i sodu benzoosan**

Ten lek zawiera 0,7 mg (0,03 mmol) sodu na ml.

Dawka 20 ml zawiesiny doustnej (10 g glicerolu) lub więcej może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

Benzoosan sodu może nasilić żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u przedterminowych oraz donoszonych noworodków z żółtaczką i prowadzić do żółtaczki jąder podkorowych mózgu (uszkodzenie mózgu na skutek złogów bilirubiny w mózgu). Stężenie bilirubiny (substancja, która w wysokim stężeniu powoduje zażółcenie skóry) we krwi noworodka będzie ściśle kontrolowane. Jeśli stężenie jest znacznie wyższe niż powinno być, zwłaszcza u przedterminowych noworodków z czynnikami ryzyka, takimi jak kwasica (zbyt niska wartość pH we krwi) i niski poziom albuminy (pewne białko we krwi), należy rozważyć leczenie lekiem Orfadin w postaci kapsułek zamiast zawiesiny doustnej aż do znormalizowania stężenia bilirubiny w osoczu.

## **3. Jak przyjmować lek Orfadin**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Aby zapewnić podanie prawidłowej dawki, należy postępować dokładnie zgodnie z niżej podaną instrukcją przygotowania i podania dawki.**

Leczenie tym lekiem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyნიemią typu 1.

Zalecana całkowita dawka dobową leku to 1 mg/kg masy ciała w podaniu doustnym. Lekarz dostosuje dawkę indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.

Zawiesina doustna jest przyjmowana za pomocą strzykawki doustnej bez rozcieńczenia bezpośrednio do ust.

**Nie wolno wstrzykiwać leku Orfadin. Nie przymocowywać igły do strzykawki.**

### **W jaki sposób przygotowujemy dawkę do podania**

Dawka przepisana przez lekarza powinna być podawana w **ml zawiesiny**, a nie w mg. Jest to spowodowane tym, że strzykawka doustna stosowana do pobrania prawidłowej dawki z butelki jest skalowana w ml. **Jeżeli recepta jest zapisana w mg, należy zwrócić się do farmaceuty lub lekarza w celu uzyskania porady.**

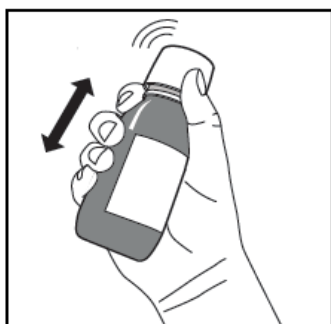
Opakowanie zawiera butelkę leku z zamknięciem, adapter butelki oraz trzy strzykawki doustne (1 ml, 3 ml oraz 5 ml). Do przyjmowania leku należy zawsze używać jednej z dołączonych strzykawek doustnych.

- Strzykawka doustna 1 ml (najmniejsza) jest wyskalowana od 0,1 ml do 1 ml ze skalą 0,01 ml. Służy ona do odmierzenia dawek do 1 ml.
- Strzykawka doustna 3 ml (średnia) jest wyskalowana od 1 ml do 3 ml ze skalą 0,1 ml. Służy ona do odmierzenia dawek od 1 ml do 3 ml.
- Strzykawka doustna 5 ml (największa) jest wyskalowana od 1 ml do 5 ml ze skalą 0,2 ml. Służy ona do odmierzenia dawek powyżej 3 ml.

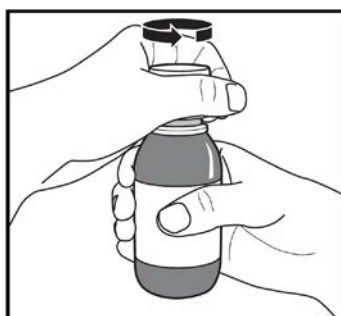
Podczas przyjmowania leku ważne jest stosowanie odpowiedniej strzykawki doustnej. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka zaleci strzykawkę doustną odpowiednią do przyjmowania zalecanej dawki.

W jaki sposób po raz pierwszy przygotować nową butelkę leku:

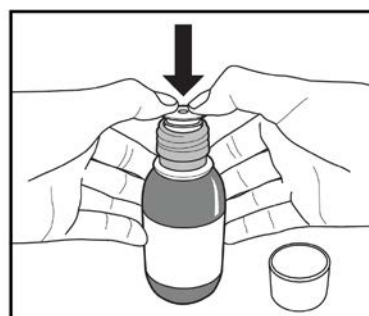
Przed zastosowaniem pierwszej dawki należy energicznie potrząsnąć butelką, ponieważ podczas długotrwałego przechowywania cząstki utworzą na dnie butelki stałą bryłę. Należy przestrzegać poniższych instrukcji:



Rycina A.



Rycina B.



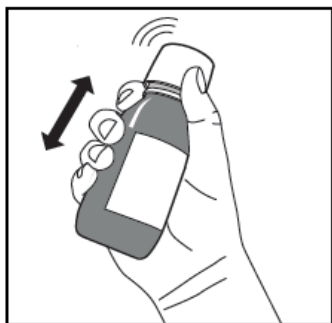
Rycina C.

1. Wyjąć butelkę z lodówki. Należy zanotować na etykiecie butelki datę jej wyjęcia z lodówki.
2. Energicznie potrząsnąć butelką przez **przynajmniej 20 sekund** aż do całkowitego zniknięcia stałej bryły na dnie butelki (Rycina A).
3. Zdjąć zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci, mocno dociskając ją i obracając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (Rycina B).

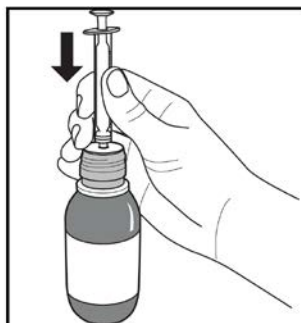
4. Postawić otwartą butelkę pionowo na stole. Mocno wepchnąć plastikowy adapter jak najdalej do szyjki butelki (Rycina C) i zamknąć butelkę zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

W celu kolejnego dawkowania należy przestrzegać następujących instrukcji „W jaki sposób przygotować dawkę leku”.

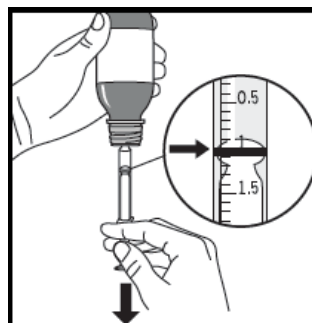
#### W jaki sposób przygotować dawkę leku



Rycina D.



Rycina E.



Rycina F.

1. Energicznie potrząsać butelką przez **przynajmniej 5 sekund** (Rycina D).
2. Następnie natychmiast otworzyć butelkę, zdejmując zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci.
3. Wepchnąć do końca tłok strzykawki doustnej.
4. Trzymać butelkę w pozycji pionowej i mocno włożyć strzykawkę doustną do otworu adaptera u góry butelki (Rycina E).
5. Ostrożnie obrócić butelkę do góry dnem z założoną strzykawką doustną (Rycina F).
6. W celu pobrania zalecanej dawki (ml), **powoli** pociągnąć w dół tłok, aż górna krawędź czarnego pierścienia jest idealnie wyrównana z linią oznaczającą dawkę (Rycina F). Jeżeli wewnątrz napełnionej strzykawki doustnej znajdują się jakiegokolwiek pęcherzyki powietrza, popchnąć tłok z powrotem, aż pęcherzyki zostaną usunięte. Następnie ponownie pociągnąć tłok w dół, aż górna krawędź czarnego pierścienia jest idealnie wyrównana z linią oznaczającą dawkę.
7. Ponownie obrócić butelkę do pozycji pionowej. Odłączyć strzykawkę doustną delikatnie wykręcając ją z butelki.
8. W celu uniknięcia zbrzylenia w strzykawce doustnej dawkę należy podać natychmiast do ust (bez rozcieńczenia). Strzykawka doustna powinna być **powoli** opróżniana, aby umożliwić przełykanie. Szybkie wstrzykiwanie leku może spowodować zadławienie.
9. Bezpośrednio po użyciu założyć zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Nie należy usuwać adaptera z butelki.
10. Butelka może być przechowywana w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C).

#### **Czyszczenie:**

Strzykawkę doustną należy **natychmiast** wyczyścić wodą. Oddzielić cylinder strzykawki doustnej oraz tłok i umyć je wodą. Strząsnąć nadmiar wody i pozostawić rozmontowaną strzykawkę doustną do wyschnięcia aż do momentu ponownego montażu przed kolejnym dawkowaniem.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Orfadin**

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki tego leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Orfadin**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli dawka zostanie pominięta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Przerwanie przyjmowania leku Orfadin**

W przypadku wrażenia, że działanie leku jest nieodpowiednie (zbyt mocne lub za słabe), należy zwrócić się do lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać leczenia przed skontaktowaniem się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy dotyczące oczu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu przeprowadzenia badania oczu. Leczenie nityzynonem prowadzi do zwiększenia stężenia tyrozyny we krwi, co może powodować objawy dotyczące oczu. Częste objawy niepożądane dotyczące oczu (mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10) spowodowane przez zwiększone stężenie tyrozyny to zapalenie oka (zapalenie spojówek), zmętnienie i zapalenie rogówki, wrażliwość na światło (światłowstręt) oraz ból oka. Zapalenie powiek to niezbyt częste działanie niepożądane (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 100).

#### Inne częste działania niepożądane

- Zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) i białych krwinek (leukocytopenia), niedobór pewnego typu białych krwinek (granulocytopenia).

#### Inne niezbyt częste objawy niepożądane

- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza),
- świąd, zapalenie skóry (złuszczone), wysypka.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Orfadin**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po „EXP” i „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę pionowo.

Po pierwszym otwarciu lek może być przechowywany przez pojedynczy okres 2 miesięcy w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Po upływie tego okresu lek należy usunąć.

Należy pamiętać o zapisaniu na butelce daty wyjęcia leku z lodówki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Orfadin**

- Substancją czynną leku jest nityzynon. Każdy ml zawiera 4 mg nityzynonu.
- Pozostałe składniki to hydroksypropylometyloceluloza, glicerol (patrz punkt 2), polisorbinań 80, sodu benzoesan (E211) (patrz punkt 2), kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian (patrz punkt 2), aromat truskawkowy (sztuczny) oraz woda oczyszczona.

### **Jak wygląda lek Orfadin i co zawiera opakowanie**

Zawiesina doustna jest biała, nieco gęstsza i opalizująca. Przed potrząśnięciem butelką może wyglądać jak stała bryła na dnie oraz lekko opalizujący płyn.

Lek jest dostarczany w butelce 100 ml z brązowego szkła z białą zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Każda butelka zawiera 90 ml zawiesiny.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, jeden adapter butelki oraz trzy strzykawki doustne.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Szwecja

### **Wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.