

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține nitizidonă 2 mg.
Fiecare capsulă conține nitizidonă 5 mg.
Fiecare capsulă conține nitizidonă 10 mg.
Fiecare capsulă conține nitizidonă 20 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule albe, opace (6x16 mm), inscripționate cu cerneală neagră „NTBC 2mg” pe corpul capsulei.
Capsule albe, opace (6x16 mm), inscripționate cu cerneală neagră „NTBC 5mg” pe corpul capsulei.
Capsule albe, opace (6x16 mm), inscripționate cu cerneală neagră „NTBC 10mg” pe corpul capsulei.
Capsule albe, opace (6x16 mm), inscripționate cu cerneală neagră „NTBC 20mg” pe corpul capsulei.
Capsulele conțin o pulbere albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă) cu diagnostic confirmat de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1), în asociere cu reducerea aportului alimentar de tirozină și fenilalanină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu nitizidonă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu TE-1.

Doze

Tratamentul tuturor genotipurilor bolii trebuie inițiat cât mai curând posibil, pentru creșterea ratei de supraviețuire și evitarea complicațiilor de tipul insuficienței hepatice, cancerului hepatic și bolilor renale. Tratamentul cu nitizidonă trebuie asociat cu un regim dietetic cu conținut redus de fenilalanină și tirozină; acest regim trebuie controlat prin monitorizarea aminoacizilor plasmatici (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza zilnică inițială recomandată la adulți, copii și adolescenți este de 1 mg/kg, administrată pe cale orală. Doza de nitizidonă trebuie ajustată pentru fiecare pacient. Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Ajustarea dozei

În timpul monitorizării periodice se recomandă urmărirea valorilor urinare de succinilacetonă, valorile testelor funcției hepatice și valorile de alfa-fetoproteină (vezi pct. 4.4). Dacă succinilacetonă este încă detectabilă în urină după o lună de la începerea tratamentului cu nitizidonă, doza de nitizidonă

trebuie crescută la 1,5 mg/kg și zi. O doză de 2 mg/kg și zi poate fi necesară pe baza evaluării tuturor parametrilor biochimici. Această doză trebuie considerată drept doza maximă pentru toți pacienții. Dacă răspunsul biochimic este satisfăcător, doza trebuie ajustată numai în conformitate cu creșterea greutateii.

Cu toate acestea, în afara testelor menționate, în timpul inițierii terapiei, după trecerea de la administrarea de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi sau dacă apare o deteriorare, este necesar să se monitorizeze mai atent toți parametrii biochimici disponibili (de exemplu succinilacetonă plasmatică, 5-aminolevulinatul urinar (ALA) și activitatea porfobilinogen (PBG)-sintetazei eritrocitare).

Grupe speciale de pacienți

Nu există recomandări specifice referitoare la dozele pentru vârstnici sau pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Recomandarea dozei în mg/kg este identică pentru copii și adulți.

Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Capsula poate fi deschisă și conținutul dispersat într-o mică cantitate de apă sau alimente, imediat înainte de administrare.

Orfadin este disponibil și sub formă de suspensie orală 4 mg/ml pentru pacienți copii și adolescenți care au dificultăți legate de înghițirea capsulelor.

Se recomandă ca, în cazul în care inițierea tratamentului cu nitizidonă are loc împreună cu alimente, această administrare să fie menținută de rutină, vezi pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Mamele care primesc nitizidonă nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.6 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale tirozinei

Înainte inițierii tratamentului cu nitizidonă și ulterior periodic, cel puțin o dată pe an, se recomandă efectuarea examenului oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu nitizidonă trebuie examinat imediat de către un oftalmolog. Trebuie verificat dacă pacientul respectă regimul alimentar și trebuie măsurată concentrația plasmatică a tirozinei. În cazul în care concentrația plasmatică a tirozinei depășește 500 micromol/l, trebuie stabilit un regim dietetic mai restrictiv, prin reducerea ulterioară a aportului de tirozină și fenilalanină. Nu se recomandă scăderea concentrației plasmaticice a tirozinei prin reducerea sau întreruperea administrării nitizidonei, deoarece defectul metabolic poate duce la deteriorarea stării clinice a pacientului.

Monitorizarea hepatică

Funcția ficatului trebuie monitorizată periodic prin explorări funcționale hepatice și prin controlul imagistic al ficatului. De asemenea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de alfa-fetoproteină. Creșterea concentrației serice de alfa-fetoproteină poate avea semnificația unui tratament inadecvat. La pacienții care prezintă o creștere a concentrației serice de alfa-fetoproteină sau semne de noduli hepatici sunt necesare investigații suplimentare privind prezența unor eventuale tumori maligne hepatice.

Monitorizarea numărului de trombocite și leucocite

Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite, deoarece în timpul evaluării clinice s-au observat unele cazuri reversibile de trombocitopenie și leucopenie.

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări.

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

Nitiziona este un inhibitor moderat al CYP 2C9. Prin urmare, tratamentul cu nitizionă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9. Pacienții tratați cu nitizionă care sunt tratați concomitent cu medicamente cu interval terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP 2C9, cum sunt warfarina și fenitoina, trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nitiziona este metabolizată *in vitro* de către izoenzima CYP 3A4 și în consecință poate fi necesară ajustarea dozei când nitiziona este administrată concomitent cu inhibitori sau inductori ai acestei enzime.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizionă 80 mg la starea de echilibru, nitiziona este un inhibitor moderat al CYP 2C9 (o creștere de 2,3 ori a ASC a tolbutamidei); prin urmare, tratamentul cu nitizionă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9 (vezi pct. 4.4).

Nitiziona este un inductor slab al CYP 2E1 (scădere cu 30% a ASC a clorzoxazonei) și un inhibitor slab al OAT1 și OAT3 (creștere de 1,7 ori a ASC a furosemidei), însă nitiziona nu a inhibat CYP 2D6 (vezi pct. 5.2).

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile dintre alimente și Orfadin capsule. Cu toate acestea, nitiziona a fost administrată împreună cu alimente în timpul studiilor privind eficacitatea și siguranța. În consecință, dacă nitiziona sub formă de Orfadin capsule este administrată inițial împreună cu alimente, se recomandă menținerea aceluiași mod de administrare, vezi pct. 4.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea nitizionei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Orfadin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu nitizionă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitiziona se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat reacții adverse postnatale prin expunerea la nitiziona din lapte. În consecință, mamele care utilizează nitizionă nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Nu există date referitoare la faptul că nitiziona ar afecta fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Orfadin are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la nivelul ochilor (vezi pct. 4.8) pot afecta vederea. În cazul în care este afectată vederea, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se remite evenimentul advers.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Prin mecanismul său de acțiune, nitizina determină creșterea valorilor tirozinei ale tuturor pacienților tratați cu nitizina. Prin urmare, reacțiile adverse la nivel ocular, precum conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie și dureri oculare, legate de valorile crescute ale tirozinei sunt frecvente. Alte reacții adverse frecvente includ trombocitopenie, leucopenie și granulocitopenie. Dermatita exfoliativă poate apărea mai puțin frecvent.

Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Reacțiile adverse prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic și din utilizarea post punere pe piață. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie
	Mai puțin frecvente	Leucocitoză
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie, durere oculară
	Mai puțin frecvente	Blefarită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită exfoliativă, erupții eritematoase, prurit
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale tirozinei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nitizina determină creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu reacții adverse la nivel ocular, precum opacitate corneană și leziuni hipercheratozice. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie prin scăderea valorilor tirozinei (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, granulocitopenia a fost severă mai puțin frecvent ($< 0,5 \times 10^9/l$) și nu a fost asociată cu infecții. Reacțiile adverse care implică clasa Tulburări hematologice și limfatice din clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe s-au diminuat la continuarea tratamentului cu nitizina.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este bazat în principal pe datele provenite de la copii și adolescenți, deoarece tratamentul cu nitizina trebuie început imediat după ce s-a stabilit diagnosticul de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1). Pe baza datelor provenite din studiile clinice și din experiența post punere pe piață nu există indicații privind faptul că profilul de siguranță ar fi diferit pentru subgrupe diferite de copii și adolescenți sau diferit față de profilul de siguranță la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Ingestia accidentală de nitizina de către persoanele cu regim alimentar normal, fără restricție pentru tirozină și fenilalanină, duce la creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost

asociate cu toxicitate oculară, cutanată și la nivelul sistemului nervos. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie. Nu sunt disponibile informații cu privire la tratamentul specific al supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16A X04.

Mecanism de acțiune

Defectul biochimic în tirozinemia ereditară de tip 1 (TE-1) constă în deficitul de fumarilacetoacetat hidrolază, care este enzima finală a căii catabolice a tirozinei. Nitizina este un inhibitor competitiv al 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenazei, o enzimă care precede fumarilacetoacetat hidrolaza pe calea catabolică a tirozinei. Prin inhibarea catabolismului normal al tirozinei la pacienții cu TE-1, nitizina previne acumularea intermediarilor toxici maleilacetoacetat și fumarilacetoacetat. La pacienții cu TE-1, acești intermediari sunt transformați în metaboliții toxici succinilacetonă și succinilacetoacetat. Succinilacetonă inhibă calea de sinteză a porfirinei, ducând la acumularea de 5-aminolevulinat.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu nitizina duce la normalizarea metabolismului porfirinei, cu activitate normală a porfobilinogen sintetazei eritrocitare și 5-aminolevulinatului urinar, scăderea excreției urinare de succinilacetonă, creșterea concentrației plasmatice de tirozină și creșterea excreției urinare a acizilor fenolici. Datele disponibile dintr-un studiu clinic arată că la peste 90% dintre pacienți, succinilacetonă urinară s-a normalizat în timpul primei săptămâni de tratament. Succinilacetonă nu trebuie să fie detectabilă în urină sau plasmă când doza de nitizina este ajustată în mod adecvat.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul clinic a fost în regim deschis și fără grup de control. Frecvența administrării în cadrul studiului a fost de două ori pe zi. Probabilitățile de supraviețuire după 2, 4 și 6 ani de tratament cu nitizina sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiul NTBC (N=250)			
Vârsta la începutul tratamentului	2 ani	4 ani	6 ani
≤ 2 luni	93%	93%	93%
≤ 6 luni	93%	93%	93%
> 6 luni	96%	95%	95%
Global	94%	94%	94%

Datele dintr-un studiu utilizat ca un control istoric (van Spronsen et al., 1994) au evidențiat următoarea probabilitate de supraviețuire.

Vârsta la debutul simptomelor	1 an	2 ani
< 2 luni	38%	29%
> 2-6 luni	74%	74%
> 6 luni	96%	96%

De asemenea, s-a constatat că tratamentul cu nitizina determină reducerea riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular comparativ cu datele istorice privind tratamentul bazat numai pe regim alimentar restrictiv. S-a constatat că inițierea precoce a tratamentului a dus la o scădere ulterioară a riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular.

Probabilitatea la 2, 4 și 6 ani de a nu apărea carcinom hepatocelular (CHC) în timpul tratamentului cu nitizinoză pentru pacienții cu vârsta de 24 luni sau mai mică la începerea tratamentului și pentru cei cu vârsta peste 24 luni la începerea tratamentului este prezentată în tabelul următor:

Studiul NTBC (N=250)							
	Număr de pacienți la				Probabilitatea de a nu apărea CHC (interval de încredere 95%) la		
	începere	2 ani	4 ani	6 ani	2 ani	4 ani	6 ani
Toți pacienții	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Vârsta la începere ≤ 24 luni	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Vârsta la începere > 24 luni	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

În cadrul unui sondaj internațional la pacienți cu HT-1 în tratament exclusiv cu restricție alimentară, s-a constatat că CHC a fost diagnosticat la 18% dintre toți pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

S-a efectuat un studiu de evaluare a FC, a eficacității și a siguranței administrării o dată pe zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi, la 19 pacienți cu HT-1. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere clinic cu privire la EA sau alte evaluări ale siguranței între administrarea o dată pe zi și administrarea de două ori pe zi. Niciun pacient nu a prezentat concentrații detectabile de succinilacetonă (SA) la sfârșitul perioadei de tratament cu administrare o dată pe zi. Studiul indică faptul că administrarea o dată pe zi este sigură și eficientă la pacienții din toate grupele de vârstă. Cu toate acestea, datele provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii specifice privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nitizinozei. După administrarea unei doze unice de capsule de nitizinoză (1 mg/kg) la 10 voluntari sănătoși de sex masculin, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nitizinozei a fost de 54 de ore (cu valori de la 39 la 86 de ore). Analiza farmacocinetică a populației s-a efectuat pe un grup de 207 pacienți cu TE-1. Clearance-ul și timpul de înjumătățire plasmatică au fost de 0,0956 l/kg și respectiv de 52,1 ore.

Studii *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani și enzime P450 exprimate prin ADNc au demonstrat că metabolizarea mediată de către CYP 3A4 a fost limitată.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizinoză 80 mg la starea de echilibru, nitizinoza a determinat o creștere de 2,3 ori a ASC_{∞} a substratului CYP 2C9 tolbutamidă, ceea ce indică o inhibare moderată a CYP 2C9. Nitizinoza a determinat o scădere cu aproximativ 30% a ASC_{∞} a clorzoxazonei, ceea ce indică o inducere slabă a CYP 2E1. Nitizinoza nu inhibă CYP 2D6, având în vedere că ASC_{∞} a metoprololului nu a fost afectată de administrarea nitizinozei. ASC_{∞} a furosemidei a crescut de 1,7 ori, indicând o inhibare slabă a OAT1/OAT3 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca nitizinoza să inhibe metabolizarea mediată de către CYP 1A2, 2C19 sau 3A4 sau să inducă CYP 1A2, 2B6 sau 3A4/5. Nu se preconizează ca nitizinoza să inhibe transportul mediat de către gp-P, BCRP sau OCT2. Nu se preconizează ca concentrația plasmatică de nitizinoză atinsă în context clinic să inhibe transportul mediat de către OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nitizinona a manifestat embriotoxicitate și fetotoxicitate la șoarece și iepure, la doze semnificative clinic. La iepure, nitizinona a indus o creștere dependentă de doză a malformațiilor (hernie ombilicală și gastroschizis) începând de la o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (2 mg/kg și zi).

Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șoarece a demonstrat o reducere semnificativă statistic a supraviețuirii și dezvoltării puilor în perioada de întrerupere a alăptării, la doze de 125 de ori și respectiv de 25 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, cu o influențare a tendinței negative de supraviețuire a puilor începând de la doza de 5 mg/kg și zi. La șobolan, expunerea prin intermediul laptelui a dus la scăderea greutateii medii a puilor și la leziuni ale corneei.

Nu a fost observată activitate mutagenă, în schimb s-a observat o slabă activitate clastogenă în studiile *in vitro*. Nu s-au obținut dovezi cu privire la genotoxicitatea *in vivo* (testul cu micronuclei la șoarece și testul sintezei neprogramate de ADN pe ficat de șoarece). Nitizinona nu a demonstrat carcinogenitate în cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici (TgrasH2).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)

Învelișul capsulei

gelatină

dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare

oxid negru de fer (E 172),

shellac,

propilenglicol

hidroxid de amoniu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

În timpul perioadei de valabilitate, pacientul poate păstra capsulele pentru o singură perioadă de 2 luni (capsule a 2 mg) sau 3 luni (capsule a 5 mg, 10 și 20 mg) la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate, cu capac din polietilenă de joasă densitate, cu sistem de închidere securizat, care conține 60 de capsule.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 februarie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 ianuarie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orfadin 4 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține nitizinsonă 4 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține:

sodiu 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerol 500 mg

benzoat de sodiu 1 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

Suspensie albă, ușor vâscoasă și opacă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă) cu diagnostic confirmat de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1), în asociere cu reducerea aportului alimentar de tirozină și fenilalanină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu nitizinsonă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu TE-1.

Doze

Tratamentul tuturor genotipurilor bolii trebuie inițiat cât mai curând posibil, pentru creșterea ratei de supraviețuire și evitarea complicațiilor de tipul insuficienței hepatice, cancerului hepatic și bolilor renale. Tratamentul cu nitizinsonă trebuie asociat cu un regim dietetic cu conținut redus de fenilalanină și tirozină; acest regim trebuie controlat prin monitorizarea aminoacizilor plasmatici (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza inițială recomandată la adulți, copii și adolescenți este de 1 mg/kg și zi, divizată în 2 prize administrate pe cale orală. Doza de nitizinsonă trebuie ajustată pentru fiecare pacient.

Doza zilnică inițială recomandată la adulți, copii și adolescenți este de 1 mg/kg, administrată pe cale orală. Doza de nitizinsonă trebuie ajustată pentru fiecare pacient. Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Ajustarea dozei

În timpul monitorizării periodice se recomandă urmărirea valorilor urinare de succinilacetonă, valorile testelor funcției hepatice și valorile de alfa-fetoproteină (vezi pct. 4.4). Dacă succinilacetonă este încă detectabilă în urină după o lună de la începerea tratamentului cu nitizinsonă, doza de nitizinsonă trebuie

crescută la 1,5 mg/kg și zi. O doză de 2 mg/kg și zi poate fi necesară pe baza evaluării tuturor parametrilor biochimici. Această doză trebuie considerată drept doza maximă pentru toți pacienții. Dacă răspunsul biochimic este satisfăcător, doza trebuie ajustată numai în conformitate cu creșterea greutateii.

Cu toate acestea, în afara testelor menționate, în timpul inițierii terapiei, după trecerea de la administrarea de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi sau dacă apare o deteriorare, este necesar să se monitorizeze mai atent toți parametrii biochimici disponibili (de exemplu succinilacetonă plasmatică, 5-aminolevulinatul urinar (ALA) și activitatea porfobilinogen (PBG)-sintetazei eritrocitare).

Grupe speciale de pacienți

Nu există recomandări specifice referitoare la dozele pentru vârstnici sau pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Recomandarea dozei în mg/kg este identică pentru copii și adulți.

Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Suspensia se administrează în cavitatea bucală a pacientului cu o seringă pentru administrare orală, fără diluare. În ambalaj sunt incluse seringi pentru administrare orală de 1 ml, 3 ml și 5 ml pentru măsurarea dozei în ml în conformitate cu dozele prescrise. Seringile pentru administrare orală sunt gradate în trepte de 0,01 ml, 0,1 ml și, respectiv, 0,2 ml.

Tabelul de mai jos prezintă conversia dozelor (mg/ml) pentru cele trei dimensiuni ale seringilor pentru administrare orală.

Tabele de conversie a dozei corespunzătoare celor trei dimensiuni ale seringilor pentru administrare orală:

Seringa pentru administrare orală de 1 ml (gradație de 0,01 ml)	Doza de 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
	□, □5	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

Seringa pentru administrare orală de 3 ml (gradație de 0,1 ml)	Doza de 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

Seringa pentru administrare orală de 5 ml (gradație de 0,2 ml)	Doza de 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

Informații importante despre instrucțiunile de utilizare

Redispersarea este necesară înainte de fiecare utilizare, prin agitare puternică. Înainte de redispersare, medicamentul poate avea aspectul unei mase solide, cu un depozit supernatant ușor opalescent. Doza

trebuie extrasă și administrată imediat după redispersare. Este importantă respectarea strictă a instrucțiunilor furnizate la pct. 6.6 pentru prepararea și administrarea dozei, pentru a se asigura acuratețea dozării.

Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să ofere pacientului sau îngrijitorului acestuia indicații despre utilizarea seringilor pentru administrare orală, pentru a se asigura că este administrat volumul corect și că prescrierea este efectuată în ml.

Orfadin este disponibil și sub formă de capsule de 2 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg, dacă se consideră că acestea sunt mai adecvate pentru pacient.

Se recomandă administrarea suspensiei orale împreună cu alimente, vezi pct. 4.5.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

La seringă pentru administrare orală nu trebuie atașat niciun ac, tub pentru administrare intravenoasă sau alt dispozitiv pentru administrare parenterală.

Orfadin este destinat exclusiv administrării orale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Mamele care primesc nitizinoză nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.6 și 5.3).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei

Înainte de inițierea tratamentului cu nitizinoză și ulterior periodic, cel puțin o dată pe an, se recomandă efectuarea examenului oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu nitizinoză trebuie examinat imediat de către un oftalmolog. Trebuie verificat dacă pacientul respectă regimul alimentar și trebuie măsurată concentrația plasmatică a tirozinei. În cazul în care concentrația plasmatică a tirozinei depășește 500 micromol/l, trebuie stabilit un regim dietetic mai restrictiv, prin reducerea ulterioară a aportului de tirozină și fenilalanină. Nu se recomandă scăderea concentrației plasmatice a tirozinei prin reducerea sau întreruperea administrării nitizinozei, deoarece defectul metabolic poate duce la deteriorarea stării clinice a pacientului.

Monitorizarea hepatică

Funcția ficatului trebuie monitorizată periodic prin explorări funcționale hepatice și prin controlul imagistic al ficatului. De asemenea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de alfa-fetoproteină. Creșterea concentrației serice de alfa-fetoproteină poate avea semnificația unui tratament inadecvat. La pacienții care prezintă o creștere a concentrației serice de alfa-fetoproteină sau semne de noduli hepatici sunt necesare investigații suplimentare privind prezența unor eventuale tumori maligne hepatice.

Monitorizarea numărului de trombocite și leucocite

Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite, deoarece în timpul evaluării clinice s-au observat unele cazuri reversibile de trombocitopenie și leucopenie.

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări.

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

Nitizinoza este un inhibitor moderat al CYP 2C9. Prin urmare, tratamentul cu nitizinoză poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9. Pacienții tratați cu nitizinoză care sunt tratați concomitent cu medicamente cu interval terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP 2C9, cum sunt warfarina și fenitoina, trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Excipienți cu efect cunoscut:

Glicerol

Fiecare ml conține 500 mg. O doză de 20 ml suspensie orală (10 g glicerol) sau mai mult poate cauza cefalee, tulburări gastrice și diaree.

Sodiu

Fiecare ml conține 0,7 mg (0,03 mmol).

Benzoat de sodiu

Fiecare ml conține 1 mg. Creșterea bilirubinei în urma detașării acesteia de pe albumină, cauzată de acidul benzoic și sărurile sale, poate determina agravarea icterului la nou-născuții prematuri și născuți la termen cu icter, și poate duce la icter nuclear (depozite de bilirubină neconjugată în țesutul cerebral). Prin urmare, este deosebit de importantă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de bilirubină la pacienții nou-născuți. Concentrațiile plasmatice ale bilirubinei trebuie determinate înaintea inițierii tratamentului: în cazul unor concentrații plasmatice foarte crescute de bilirubină în special la pacienții prematuri cu factori de risc cum sunt acidoza și concentrația scăzută de albumină, trebuie luat în considerare tratamentul cu o cantitate adecvat măsurată dintr-o capsulă de Orfadin în locul administrării suspensiei orale, până la normalizarea concentrațiilor plasmatice de bilirubină neconjugată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nitizinona este metabolizată *in vitro* de către izoenzima CYP 3A4 și în consecință poate fi necesară ajustarea dozei când nitizinona este administrată concomitent cu inhibitori sau inductori ai acestei enzime.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizinonă 80 mg la starea de echilibru, nitizinona este un inhibitor moderat al CYP 2C9 (o creștere de 2,3 ori a ASC a tolbutamidei); prin urmare, tratamentul cu nitizinonă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C9 (vezi pct. 4.4).

Nitizinona este un inductor slab al CYP 2E1 (scădere cu 30% a ASC a clorzoxazonei) și un inhibitor slab al OAT1 și OAT3 (creștere de 1,7 ori a ASC a furosemidei), însă nitizinona nu a inhibat CYP 2D6 (vezi pct. 5.2).

Alimentele nu influențează biodisponibilitatea suspensiei orale de nitizinonă, dar administrarea împreună cu alimente determină scăderea ratei de absorbție și, în consecință, conduce la fluctuații mai scăzute ale concentrațiilor serice în cadrul unui interval de dozare. Prin urmare, se recomandă ca suspensia orală să fie administrată cu alimente, vezi pct. 4.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea nitizinonei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Orfadin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu nitizinonă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitizinona se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat reacții adverse postnatale prin expunerea la nitizinona din lapte. În consecință, mamele care utilizează nitizinonă nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Nu există date referitoare la faptul că nitizinona ar afecta fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Orfadin are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la nivelul ochilor (vezi pct. 4.8) pot afecta vederea. În cazul în care este afectată vederea, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se remite evenimentul advers.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Prin mecanismul său de acțiune, nitizina determină creșterea valorilor tirozinei ale tuturor pacienților tratați cu nitizina. Prin urmare, reacțiile adverse la nivel ocular, precum conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie și dureri oculare, legate de valorile crescute ale tirozinei sunt frecvente. Alte reacții adverse frecvente includ trombocitopenie, leucopenie și granulocitopenie. Dermatita exfoliativă poate apărea mai puțin frecvent.

Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Reacțiile adverse prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic și din utilizarea post punere pe piață. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie
	Mai puțin frecvente	Leucocitoză
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită, opacitate corneană, cheratită, fotofobie, durere oculară
	Mai puțin frecvente	Blefarită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită exfoliativă, erupții eritematoase, prurit
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale tirozinei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nitizina determină creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu reacții adverse la nivel ocular, precum opacitate corneană și leziuni hipercheratozice. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie prin scăderea valorilor tirozinei (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, granulocitopenia a fost severă mai puțin frecvent ($< 0,5 \times 10^9/l$) și nu a fost asociată cu infecții. Reacțiile adverse care implică clasa Tulburări hematologice și limfatice din clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe s-au diminuat la continuarea tratamentului cu nitizina.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este bazat în principal pe datele provenite de la copii și adolescenți, deoarece tratamentul cu nitizina trebuie început imediat după ce s-a stabilit diagnosticul de tirozinemie ereditară de tip 1 (TE-1). Pe baza datelor provenite din studiile clinice și din experiența post punere pe piață nu există indicații privind faptul că profilul de siguranță ar fi diferit pentru subgrupe diferite de copii și adolescenți sau diferit față de profilul de siguranță la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Ingestia accidentală de nitizinoză de către persoanele cu regim alimentar normal, fără restricție pentru tirozină și fenilalanină, duce la creșterea valorilor de tirozină. Valorile crescute de tirozină au fost asociate cu toxicitate oculară, cutanată și la nivelul sistemului nervos. Restricțiile alimentare de tirozină și fenilalanină ar trebui să limiteze toxicitatea asociată acestui tip de tirozinemie. Nu sunt disponibile informații cu privire la tratamentul specific al supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16A X04.

Mecanism de acțiune

Defectul biochimic în tirozinemia ereditară de tip 1 (TE-1) constă în deficitul de fumarilacetoacetat hidrolază, care este enzima finală a căii catabolice a tirozinei. Nitizinoza este un inhibitor competitiv al 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenazei, o enzimă care precede fumarilacetoacetat hidrolaza pe calea catabolică a tirozinei. Prin inhibarea catabolismului normal al tirozinei la pacienții cu TE-1, nitizinoza previne acumularea intermediarilor toxici maleilacetoacetat și fumarilacetoacetat. La pacienții cu TE-1, acești intermediari sunt transformați în metaboliții toxici succinilacetonă și succinilacetoacetat. Succinilacetonă inhibă calea de sinteză a porfirinei, ducând la acumularea de 5-aminolevulinat.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu nitizinoză duce la normalizarea metabolismului porfirinei, cu activitate normală a porfobilinogen sintetazei eritrocitare și 5-aminolevulinatului urinar, scăderea excreției urinare de succinilacetonă, creșterea concentrației plasmatică de tirozină și creșterea excreției urinare a acizilor fenolici. Datele disponibile dintr-un studiu clinic arată că la peste 90% dintre pacienți, succinilacetonă urinară s-a normalizat în timpul primei săptămâni de tratament. Succinilacetonă nu trebuie să fie detectabilă în urină sau plasmă când doza de nitizinoză este ajustată în mod adecvat.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul clinic a fost în regim deschis și fără grup de control. Frecvența administrării în cadrul studiului a fost de două ori pe zi. Probabilitățile de supraviețuire după 2, 4 și 6 ani de tratament cu nitizinoză sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiul NTBC (N=250)			
Vârsta la începutul tratamentului	2 ani	4 ani	6 ani
≤ 2 luni	93%	93%	93%
≤ 6 luni	93%	93%	93%
> 6 luni	96%	95%	95%
Global	94%	94%	94%

Datele dintr-un studiu utilizat ca un control istoric (van Spronsen et al., 1994) au evidențiat următoarea probabilitate de supraviețuire.

Vârsta la debutul simptomelor	1 an	2 ani
< 2 luni	38%	29%
> 2-6 luni	74%	74%
> 6 luni	96%	96%

De asemenea, s-a constatat că tratamentul cu nitizinoză determină reducerea riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular comparativ cu datele istorice privind tratamentul bazat numai pe regim

alimentar restrictiv. S-a constatat că inițierea precoce a tratamentului a dus la o scădere ulterioară a riscului dezvoltării unui carcinom hepatocelular.

Probabilitatea la 2, 4 și 6 ani de a nu apărea carcinom hepatocelular (CHC) în timpul tratamentului cu nitizinsonă pentru pacienții cu vârsta de 24 luni sau mai mică la începerea tratamentului și pentru cei cu vârsta peste 24 luni la începerea tratamentului este prezentată în tabelul următor:

Studiul NTBC (N=250)							
	Număr de pacienți la				Probabilitatea de a nu apărea CHC (interval de încredere 95%) la		
	începere	2 ani	4 ani	6 ani	2 ani	4 ani	6 ani
Toți pacienții	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Vârsta la începere ≤ 24 luni	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Vârsta la începere > 24 luni	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

În cadrul unui sondaj internațional la pacienți cu HT-1 în tratament exclusiv cu restricție alimentară, s-a constatat că CHC a fost diagnosticat la 18% dintre toți pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

S-a efectuat un studiu de evaluare a FC, a eficacității și a siguranței administrării o dată pe zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi, la 19 pacienți cu HT-1. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere clinic cu privire la EA sau alte evaluări ale siguranței între administrarea o dată pe zi și administrarea de două ori pe zi. Niciun pacient nu a prezentat concentrații detectabile de succinilacetonă (SA) la sfârșitul perioadei de tratament cu administrare o dată pe zi. Studiul indică faptul că administrarea o dată pe zi este sigură și eficientă la pacienții din toate grupele de vârstă. Cu toate acestea, datele provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg sunt limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii specifice privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nitizinsonei. După administrarea unei doze unice de capsule de nitizinsonă (1 mg/kg) la 10 voluntari sănătoși de sex masculin, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nitizinsonei a fost de 54 de ore (cu valori de la 39 la 86 de ore). Analiza farmacocinetică a populației s-a efectuat pe un grup de 207 pacienți cu TE-1. Clearance-ul și timpul de înjumătățire plasmatică au fost de 0,0956 l/kg și respectiv de 52,1 ore.

Studii *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani și enzime P450 exprimate prin ADNc au demonstrat că metabolizarea mediată de către CYP 3A4 a fost limitată.

Pe baza datelor provenite dintr-un studiu privind interacțiunile clinice, efectuat cu nitizinsonă 80 mg la starea de echilibru, nitizinsona a determinat o creștere de 2,3 ori a ASC_{∞} a substratului CYP 2C9 tolbutamidă, ceea ce indică o inhibare moderată a CYP 2C9. Nitizinsona a determinat o scădere cu aproximativ 30% a ASC_{∞} a clorzoxazonei, ceea ce indică o inducere slabă a CYP 2E1. Nitizinsona nu inhibă CYP 2D6, având în vedere că ASC_{∞} a metoprololului nu a fost afectată de administrarea nitizinsonei. ASC_{∞} a furosemidei a crescut de 1,7 ori, indicând o inhibare slabă a OAT1/OAT3 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca nitizinsona să inhibe metabolizarea mediată de către CYP 1A2, 2C19 sau 3A4 sau să inducă CYP 1A2, 2B6 sau 3A4/5. Nu se preconizează ca nitizinsona să inhibe transportul mediat de către gp-P, BCRP sau OCT2. Nu se preconizează ca concentrația plasmatică de nitizinsonă atinsă în context clinic să inhibe transportul mediat de către OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nitizinona a manifestat embriotoxicitate și fetotoxicitate la șoarece și iepure, la doze semnificative clinic. La iepure, nitizinona a indus o creștere dependentă de doză a malformațiilor (hernie ombilicală și gastroschizis) începând de la o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (2 mg/kg și zi).

Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șoarece a demonstrat o reducere semnificativă statistic a supraviețuirii și dezvoltării puilor în perioada de întrerupere a alăptării, la doze de 125 de ori și respectiv de 25 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, cu o influențare a tendinței negative de supraviețuire a puilor începând de la doza de 5 mg/kg și zi. La șobolan, expunerea prin intermediul laptelui a dus la scăderea greutateii medii a puilor și la leziuni ale corneei.

Nu a fost observată activitate mutagenă, în schimb s-a observat o slabă activitate clastogenă în studiile *in vitro*. Nu s-au obținut dovezi cu privire la genotoxicitatea *in vivo* (testul cu micronuclei la șoarece și testul sintezei neprogramate de ADN pe ficat de șoarece). Nitizinona nu a demonstrat carcinogenitate în cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici (TgrasH2).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxipropilmetilceluloză
Glicerol
Polisorbat 80
Benzoat de sodiu (E211)
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Aromă de cășuni (artificială)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere, stabilitatea în condiții de utilizare este de o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă (de tip III) maro de 100 ml cu capac cu filet, securizat pentru copii, din PEÎD, prevăzut cu sigiliu și securizare. Fiecare flacon conține 90 ml de suspensie orală.

Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon din PEJD și 3 seringi pentru administrare orală, din polipropilenă (PP) (1 ml, 3 ml și 5 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Redispersarea este necesară înainte de fiecare utilizare, prin agitare puternică. Înainte de redispersare, medicamentul poate avea aspectul unei mase solide, cu un depozit supernatant ușor opalescent. Doza trebuie extrasă și administrată imediat după redispersare. Este importantă respectarea strictă a instrucțiunilor furnizate mai jos pentru prepararea și administrarea dozei, pentru a se asigura acuratețea dozării.

Cele trei seringi pentru administrare orală (1 ml, 3 ml și 5 ml) sunt furnizate pentru măsurarea precisă a dozei prescrise. Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să ofere pacientului sau îngrijitorului acestuia indicații despre utilizarea seringilor pentru administrare orală, pentru a se asigura că este administrat volumul corect.

Cum se pregătește un nou flacon de medicament pentru prima utilizare:

Înainte de administrarea primei doze, flaconul trebuie agitat puternic deoarece, din cauza păstrării pe termen lung, particulele vor forma o masă solidă pe fundul flaconului.

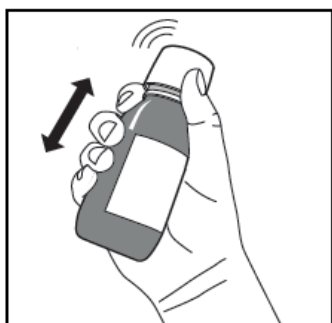


Figura A.

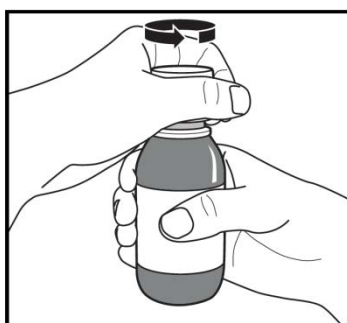


Figura B.

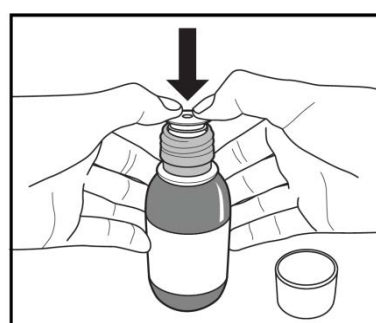


Figura C.

1. Flaconul trebuie scos din frigider și trebuie notată pe eticheta flaconului data la care a fost scos din frigider.
2. Flaconul trebuie agitat puternic timp de **cel puțin 20 secunde** până la dispersarea completă a masei solide de pe fundul flaconului (Figura A).
3. Trebuie îndepărtat capacul cu filet, securizat pentru copii, împingându-l cu putere în jos și rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic (Figura B).
4. Flaconul deschis trebuie așezat pe o masă, în poziție verticală, iar adaptorul din plastic trebuie împins cu putere pe gâtul flaconului, cât mai mult posibil (Figura C). Flaconul trebuie închis cu capacul cu filet, securizat pentru copii.

Pentru dozarea ulterioară, consultați instrucțiunile de mai jos: „Cum se prepară o doză de medicament”

Cum se prepară o doză de medicament



Figura D.

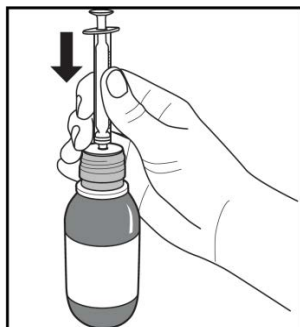


Figura E.

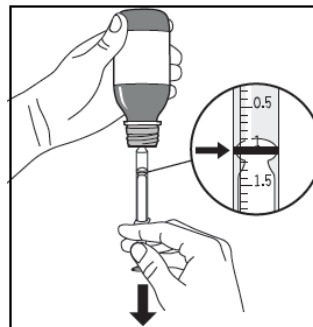


Figura F.

1. Flaconul trebuie agitat cu putere timp de **cel puțin 5 secunde** (Figura D).

2. Imediat după aceasta, flaconul trebuie deschis îndepărtând capacul cu filet, securizat pentru copii.
3. Pistonul din seringă pentru administrare orală trebuie împins până la capăt.
4. Flaconul trebuie ținut în poziție verticală și seringă pentru administrare orală trebuie introdusă ferm în orificiul adaptorului din partea de sus a flaconului (Figura E).
5. Flaconul trebuie răsturnat cu atenție, cu seringă pentru administrare orală introdusă în adaptor (Figura F).
6. Pentru a extrage doza prescrisă (ml), pistonul trebuie tras **lent** în jos până când marginea de sus a inelului negru este aliniată perfect cu linia care marchează doza (Figura F). Dacă se observă bule de aer în interiorul seringii pentru administrare orală umplute, pistonul trebuie împins înapoi în sus, până când bulele de aer sunt eliminate. Pistonul trebuie tras din nou în jos până când marginea de sus a inelului negru este aliniată perfect cu linia care marchează doza.
7. Flaconul trebuie întors din nou în poziție verticală, iar seringă pentru administrare orală trebuie deconectată, răsucind-o ușor afară din flacon.
8. Doza trebuie administrată imediat în cavitatea bucală (fără diluare) pentru a se evita precipitarea în seringă pentru administrare orală. Seringă pentru administrare orală trebuie să fie golită **lent** pentru a permite înghițirea; administrarea rapidă a medicamentului poate provoca înecare.
9. Imediat după utilizare, trebuie montat la loc capacul cu filet, securizat pentru copii. Adaptorul flaconului nu trebuie scos.
10. Flaconul poate fi păstrat la o temperatură care să nu depășească 25°C sau la frigider.

Curățare

Seringă pentru administrare orală trebuie curățată **imediat** cu apă. Separați cilindrul de piston și clățiți-le pe amândouă cu apă. Eliminați excesul de apă prin scuturare și lăsați seringă pentru administrare orală demontată pentru a se usca, până la reasamblarea pentru următoarea administrare a dozei.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/303/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 februarie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 ianuarie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Capsule de 2 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg:

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

Suspensie orală 4 mg/ml:

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orfadin 2 mg capsule
Orfadin 5 mg capsule
Orfadin 10 mg capsule
Orfadin 20 mg capsule
Nitizinonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nitizinonă 2 mg.
Fiecare capsulă conține nitizinonă 5 mg.
Fiecare capsulă conține nitizinonă 10 mg.
Fiecare capsulă conține nitizinonă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INSTRUCȚIUNI ÎN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orfadin 2 mg capsule
Orfadin 5 mg capsule
Orfadin 10 mg capsule
Orfadin 20 mg capsule
Nitizinonă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. DATA DE EXPIRARE

EXP

5. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

2 mg: A se păstra la frigider. Medicamentul poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni, la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.
Data scoaterii din frigider:

5 mg, 10 mg, 20 mg: A se păstra la frigider. Medicamentul poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 3 luni, la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.
Data scoaterii din frigider:

6. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

7. CONȚINUTUL PE UNITATEA DE DOZĂ

60 capsule

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orfadin 4 mg/ml suspensie orală
Nitizinoză

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține nitizinoză 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală
1 flacon de 90 ml, 1 adaptor pentru flacon, 3 seringi pentru administrare orală (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi cu atenție prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/303/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Orfadin 4 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orfadin 4 mg/ml suspensie orală
Nitizinoză

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține nitizinoză 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală
90 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi cu atenție prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în poziție verticală.
Medicamentul poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.
Notați data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/303/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Orfadin 2 mg capsule

Orfadin 5 mg capsule

Orfadin 10 mg capsule

Orfadin 20 mg capsule

Nitizinonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orfadin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orfadin
3. Cum să luați Orfadin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orfadin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orfadin și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Orfadin este nitizinona. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul unei boli rare numită tirozinemie ereditară de tip 1 la adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă).

În această boală, organismul dumneavoastră nu este capabil să descompună complet aminoacidul tirozină (aminoacizii sunt componentele de bază ale proteinelor noastre), formând substanțe dăunătoare. Aceste substanțe se acumulează în organismul dumneavoastră. Orfadin blochează descompunerea tirozinei și substanțele dăunătoare nu se mai formează.

Trebuie să urmați un regim alimentar special în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece tirozina va rămâne în organismul dumneavoastră. Acest regim alimentar special se bazează pe un conținut redus de tirozină și fenilalanină (un alt aminoacid).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orfadin

Nu luați Orfadin

- dacă sunteți alergic la nitizinonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Orfadin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Vi se va efectua un control la ochi de către un medic oftalmolog înaintea tratamentului cu nitizinonă, precum și periodic. Dacă vi s-au înroșit ochii sau la orice alte semne de afectare a

ochilor, contactați imediat medicul în vederea unui examen oftalmologic. Tulburările oculare pot fi un semn că regimul alimentar este controlat inadecvat (vezi pct. 4).

În timpul tratamentului, vă vor fi recoltate probe de sânge pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul este adecvat și să se asigure că nu apar eventuale reacții adverse care să determine tulburări ale sângelui.

Ficatul dumneavoastră va fi controlat la intervale regulate, deoarece boala afectează ficatul.

Examinarea de către medicul dumneavoastră trebuie efectuată la interval de 6 luni. Dacă aveți orice reacții adverse, sunt recomandate intervale mai scurte.

Orfadin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Orfadin poate influența efectul altor medicamente, cum sunt:

- Medicamente pentru epilepsie (cum este fenitoina)
- Medicamente împotriva coagulării sângelui (cum este warfarina)

Orfadin împreună cu alimente

Dacă tratamentul a fost inițial administrat cu alimente, se recomandă să se mențină același mod de administrare tot timpul tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Siguranța administrării acestui medicament nu a fost studiată la femei gravide și care alăptează.

Dacă planificați să rămâneți gravidă, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul administrării acestui medicament, vezi pct. „Nu luați Orfadin”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, dacă manifestați reacții adverse care afectează vederea, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când vederea dumneavoastră nu revine la normal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

3. Cum să luați Orfadin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii (tirozinemie ereditară de tip 1).

Doza zilnică uzuală totală recomandată este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată pe cale orală. Medicul dumneavoastră va ajusta doza individual.

Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Dacă aveți probleme cu înghițirea capsulelor, puteți să le deschideți și să amestecați pulberea cu o cantitate mică de apă sau aliment dietetic, imediat înainte de administrare.

Dacă luați mai mult Orfadin decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât ar fi trebuit din acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să luați Orfadin

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Orfadin

Dacă aveți impresia că medicamentul nu acționează adecvat, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu schimbați doza sau nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați orice reacții adverse la nivelul ochilor, trebuie să contactați imediat medicul în vederea efectuării unui examen oftalmologic. Tratamentul cu nitizionă determină creșterea valorilor de tirozină în sânge, ceea ce poate provoca simptome la nivelul ochilor. Reacțiile adverse frecvente la nivelul ochilor (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) provocate de valorile crescute de tirozină sunt inflamație la nivelul ochilor (conjunctivită), opacifiere și inflamație a corneei (cheratită), sensibilitate la lumină (fotofobie) și durere oculară. Inflamația pleoapei (blefarită) este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).

Alte reacții adverse frecvente

- reducere a numărului de plachete (trombocitopenie) și globule albe din sânge (leucopenie),
diminuare a numărului anumitor tipuri de globule albe din sânge (granulocitopenie).

Alte reacții adverse mai puțin frecvente

- creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză),
- mâncărime (prurit), inflamație a pielii (dermatită exfoliativă), erupție trecătoare pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orfadin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Medicamentul poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni (capsule a 2 mg) sau 3 luni (capsule a 5 mg, 10 mg și 20 mg), la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

Nu uitați să notați pe flacon data când ați scos medicamentul din frigider.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orfadin

- Substanța activă este nitizinoză.
Orfadin 2 mg: Fiecare capsulă conține nitizinoză 2 mg.
Orfadin 5 mg: Fiecare capsulă conține nitizinoză 5 mg.
Orfadin 10 mg: Fiecare capsulă conține nitizinoză 10 mg.
Orfadin 20 mg: Fiecare capsulă conține nitizinoză 20 mg.
- Celelalte componente sunt
Conținutul capsulei:
amidon pregelatinizat (de porumb).
Învelișul capsulei:
gelatină,
dioxid de titan (E 171).
Cerneală de inscripționare:
oxid negru de fier (E 172),
shellac,
propilenglicol
hidroxid de amoniu

Cum arată Orfadin și conținutul ambalajului

Capsulele sunt albe, opace, inscripționate cu cerneală neagră cu „NTBC” și „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” sau „20 mg”. Capsula conține o pulbere albă sau aproape albă.

Capsulele sunt ambalate în flacoane din plastic, cu sistem de închidere securizat. Fiecare flacon conține 60 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suedia

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

Orfadin suspensie orală 4 mg/ml Nitizinonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orfadin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orfadin
3. Cum să luați Orfadin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orfadin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orfadin și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Orfadin este nitizinona. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul unei boli rare numită tirozinemie ereditară de tip 1 la adulți, adolescenți și copii (din orice grupă de vârstă).

În această boală, organismul dumneavoastră nu este capabil să descompună complet aminoacidul tirozină (aminoacizii sunt componentele de bază ale proteinelor noastre), formând substanțe dăunătoare. Aceste substanțe se acumulează în organismul dumneavoastră. Orfadin blochează descompunerea tirozinei și substanțele dăunătoare nu se mai formează.

Trebuie să urmați un regim alimentar special în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece tirozina va rămâne în organismul dumneavoastră. Acest regim alimentar special se bazează pe un conținut redus de tirozină și fenilalanină (un alt aminoacid).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orfadin

Nu luați Orfadin

- dacă sunteți alergic la nitizinonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Orfadin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Vi se va efectua un control la ochi de către un medic oftalmolog înaintea tratamentului cu nitizinonă, precum și periodic. Dacă vi s-au înroșit ochii sau la orice alte semne de afectare a ochilor, contactați imediat medicul în vederea unui examen oftalmologic. Tulburările oculare pot fi un semn că regimul alimentar este controlat inadecvat (vezi pct. 4).

În timpul tratamentului, vă vor fi recoltate probe de sânge pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul este adecvat și să se asigure că nu apar eventuale reacții adverse care să determine tulburări ale sângelui.

Ficatul dumneavoastră va fi controlat la intervale regulate, deoarece boala afectează ficatul.

Examinarea de către medicul dumneavoastră trebuie efectuată la interval de 6 luni. Dacă aveți orice reacții adverse, sunt recomandate intervale mai scurte.

Orfadin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Orfadin poate influența efectul altor medicamente, cum sunt:

- Medicamente pentru epilepsie (cum este fenitoina)
- Medicamente împotriva coagulării sângelui (cum este warfarina)

Orfadin împreună cu alimente

Se recomandă ca suspensia orală să fie luată împreună cu alimente.

Sarcina și alăptarea

Siguranța administrării acestui medicament nu a fost studiată la femei gravide și care alăptează.

Dacă planificați să rămâneți gravidă, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul administrării acestui medicament, vezi pct. „Nu luați Orfadin”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, dacă manifestați reacții adverse care afectează vederea, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când vederea dumneavoastră nu revine la normal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Orfadin conține sodiu, glicerol și benzoat de sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,7 mg (0,03 mmol) pe ml.

O doză de suspensie orală de 20 ml (10 g glicerol) sau mai mult poate cauza dureri de cap, probleme de stomac și diaree.

Benzoatul de sodiu poate determina agravarea icterului (îngălbenirea pielii și a ochilor) la nou-născuții prematuri și născuți la termen, cu icter și poate duce la icter nuclear (deteriorare a creierului din cauza depozitelor de bilirubină din creier). La nou născuți vor fi monitorizate cu atenție valorile bilirubinei din sânge (o substanță care cauzează îngălbenirea pielii, atunci când este prezentă în cantități crescute). Dacă nivelurile sunt în mod semnificativ mai crescute decât ar trebui, în special la nou-născuții prematuri cu factori de risc cum sunt acidoza (nivel prea scăzut al pH-ului în sânge) și valoarea scăzută a albuminei (o proteină din sânge), va fi luată în considerare oportunitatea tratamentului cu Orfadin capsule în locul suspensiei orale, până la normalizarea valorilor plasmatiche ale bilirubinei.

3. Cum să luați Orfadin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Urmați cu atenție instrucțiunile de mai jos pentru prepararea și administrarea dozei, pentru a vă asigura că este administrată doza corectă.

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii (tirozinemie ereditară de tip 1).

Doza zilnică uzuală totală recomandată este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată pe cale orală. Medicul dumneavoastră va ajusta doza individual.

Se recomandă administrarea dozei o dată pe zi. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate provenite de la pacienți cu greutate corporală <20 kg, se recomandă divizarea dozei zilnice în două administrări zilnice la această grupă de pacienți.

Suspensia orală este administrată cu o seringă pentru administrare orală direct în cavitatea bucală, fără diluare. **Orfadin nu trebuie injectat. Nu atașați un ac la seringă.**

Cum se pregătește doza pentru a fi administrată

Doze pe care a prescris-o medicul dumneavoastră trebuie să fie exprimată în **ml**, nu în mg. Aceasta deoarece seringă pentru administrare orală, care este folosită pentru extragerea dozei corecte din flacon, este marcată în ml. **Dacă prescripția dumneavoastră este în mg, adresați-vă farmacistului sau medicului dumneavoastră pentru recomandări.**

Ambalajul conține un flacon cu medicament cu capac, un adaptor pentru flacon și trei seringi pentru administrare orală (1 ml, 3 ml și 5 ml). Folosiți întotdeauna seringile pentru administrare orală furnizate pentru a lua medicamentul.

- Seringa pentru administrare orală de 1 ml (cea mai mică seringă pentru administrare orală) este marcată de la 0,1 ml la 1 ml cu gradații mici de 0,01 ml. Se folosește pentru măsurarea dozelor mai mici sau până la 1 ml.
- Seringa pentru administrare orală de 3 ml (seringa pentru administrare orală de dimensiune medie) este marcată de la 1 ml la 3 ml cu gradații mici de 0,1 ml. Se folosește pentru măsurarea dozelor mai mari de 1 ml și până la 3 ml.
- Seringa de administrare orală de 5 ml (cea mai mare seringă pentru administrare orală), este marcată de la 1 la 5 ml cu gradații mici de 0,2 ml. Se folosește pentru măsurarea dozelor de peste 3 ml.

Este important să utilizați corect seringă pentru administrare orală atunci când luați medicamentul. Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă pot recomanda ce seringă pentru administrare orală să folosiți, în funcție de doza prescrisă.

Cum se pregătește un nou flacon de medicament pentru prima utilizare:

Înainte de administrarea primei doze, flaconul trebuie agitat puternic deoarece, din cauza păstrării pe termen lung, particulele vor forma o masă solidă pe fundul flaconului. Respectați instrucțiunile de mai jos:



Figura A.

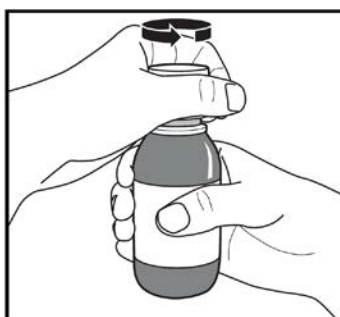


Figura B.

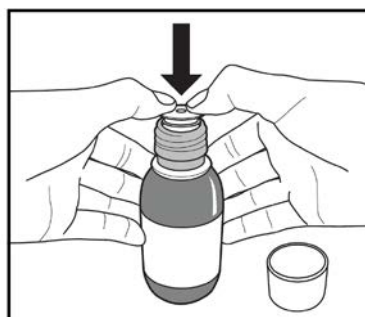


Figura C.

1. Scoateți flaconul din frigider. Notați pe eticheta flaconului data la care a fost scos din frigider.
2. Agitați puternic flaconul **timp de cel puțin 20 secunde** până la dispersarea completă a masei solide de pe fundul flaconului (Figura A).
3. Scoateți capacul cu filet, securizat pentru copii împingându-l cu putere în jos și rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic (Figura B).

4. Așezați flaconul deschis pe o masă, în poziție verticală. Împingeți cu putere adaptorul de plastic pe gâtul flaconului, cât mai mult posibil (Figura C) și închideți flaconul cu capacul cu filet, securizat pentru copii.

Pentru dozarea ulterioară, consultați instrucțiunile de mai jos: „Cum se prepară o doză de medicament”

Cum se prepară o doză de medicament



Figura D.

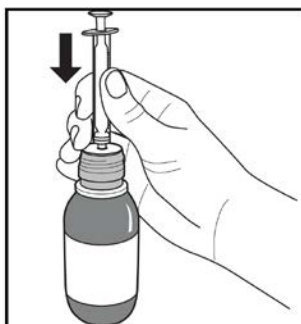


Figura E.

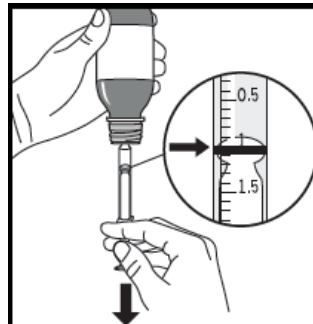


Figura F.

1. Agitați flaconul cu putere timp de **cel puțin 5 secunde** (Figura D).
2. Imediat după aceasta, deschideți flaconul, scoțând capacul cu filet, securizat pentru copii.
3. Împingeți pistonul în seringă până la capăt.
4. Țineți flaconul în poziție verticală și introduceți seringa pentru administrare orală ferm în orificiul adaptorului din partea de sus a flaconului (Figura E).
5. Răsturnați cu atenție flaconul cu seringă pentru administrare orală introdusă în adaptor (Figura F).
6. Pentru a extrage doza prescrisă (ml), trageți pistonul **lent** în jos până când marginea de sus a inelului negru este aliniată perfect cu linia care marchează doza (Figura F). Dacă observați orice bule de aer în interiorul seringii pentru administrare orală umplute, împingeți pistonul înapoi în sus, până când bulele de aer sunt eliminate. Apoi, trageți din nou pistonul în jos până când marginea de sus a inelului negru este aliniată perfect cu linia care marchează doza.
7. Întoarceți din nou flaconul în poziție verticală. Deconectați seringă pentru administrare orală răsucind-o ușor afară din flacon.
8. Doza trebuie administrată imediat în cavitatea bucală (fără diluare) pentru a se evita precipitarea în seringă pentru administrare orală. Seringa pentru administrare orală trebuie să fie golită **lent** pentru a permite înghițirea; introducerea rapidă a medicamentului poate provoca înecare.
9. Imediat după utilizare, montați la loc capacul cu filet, securizat pentru copii. Adaptorul flaconului nu trebuie scos.
10. Flaconul poate fi păstrat la temperatura camerei (la temperaturi care nu depășesc 25°C).

Curățare:

Curățați seringă pentru administrare orală **imediat** cu apă. Separați cilindrul de piston și clățiți-le pe amândouă cu apă. Eliminați prin scuturare excesul de apă și lăsați seringă pentru administrare orală demontată să se usuce până la reasamblarea pentru următoarea administrare a dozei.

Dacă luați mai mult Orfadin decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât ar fi trebuit din acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să luați Orfadin

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Orfadin

Dacă aveți impresia că medicamentul nu acționează adecvat, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu schimbați doza sau nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați orice reacții adverse la nivelul ochilor, trebuie să contactați imediat medicul în vederea efectuării unui examen oftalmologic. Tratamentul cu nitizină determină creșterea valorilor de tirozină în sânge, ceea ce poate provoca simptome la nivelul ochilor. Reacțiile adverse frecvente la nivelul ochilor (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) provocate de valorile crescute de tirozină sunt inflamație la nivelul ochilor (conjunctivită), opacifiere și inflamație a corneei (cheratită), sensibilitate la lumină (fotofobie) și durere oculară. Inflamația pleoapei (blefarită) este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).

Alte reacții adverse frecvente

- reducere a numărului de plachete (trombocitopenie) și globule albe din sânge (leucopenie),
diminuare a numărului anumitor tipuri de globule albe din sânge (granulocitopenie).

Alte reacții adverse mai puțin frecvente

- creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză),
- mâncărime (prurit), inflamație a pielii (dermatită exfoliativă), erupție trecătoare pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orfadin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală.

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat pentru o singură perioadă de 2 luni, la o temperatură care să nu depășească 25°C, după care medicamentul trebuie eliminat.

Nu uitați să notați pe flacon data când ați scos medicamentul din frigider.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orfadin

- Substanța activă este nitizinona. Fiecare ml conține nitizinonă 4 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxipropilmetilceluloză, glicerol (vezi pct. 2), polisorbit 80, benzoat de sodiu (E211) (vezi pct. 2), acid citric monohidrat, citrat de sodiu (vezi pct. 2), aromă de căpșuni (artificială) și apă purificată.

Cum arată Orfadin și conținutul ambalajului

Suspensia orală este o suspensie albă, ușor vâscoasă și opacă. Înainte de a agita flaconul, aceasta are un aspect de masă solidă pe fundul flaconului și un lichid ușor opalescent.

Este furnizat într-un flacon maro de sticlă de 100 ml cu capac alb, cu filet, securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține 90 ml de suspensie orală.

Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon și 3 seringi pentru administrare orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Suedia

Fabricantul

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Suedia

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.