

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Orfadin 2 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 5 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 10 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 20 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 2 mg nitizinónu.
Každá kapsula obsahuje 5 mg nitizinónu.
Každá kapsula obsahuje 10 mg nitizinónu.
Každá kapsula obsahuje 20 mg nitizinónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele, nepriesvitné kapsuly (6 x 16 mm) s vytlačeným čiernym nápisom „NTBC 2mg“ na tele kapsuly.
Biele, nepriesvitné kapsuly (6 x 16 mm) s vytlačeným čiernym nápisom „NTBC 5mg“ na tele kapsuly.
Biele, nepriesvitné kapsuly (6 x 16 mm) s vytlačeným čiernym nápisom „NTBC 10mg“ na tele kapsuly.
Biele, nepriesvitné kapsuly (6 x 16 mm) s vytlačeným čiernym nápisom „NTBC 20mg“ na tele kapsuly.
Kapsuly obsahujú prášok bielej až šedobielej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých a pediatrických (v každom veku) pacientov s potvrdenou diagnózou hereditárnej tyrozinémie typu 1 (HT-1) v kombinácii s obmedzením tyrozínu a fenylalanínu v dieťe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu nitizinónom má začať a sledovať lekár skúsený v liečbe pacientov s HT-1.

Dávkovanie

Liečba všetkých genotypových foriem ochorenia má začať čo najskôr, aby sa zvýšilo celkové prežívanie a predišlo komplikáciám ako napr. zlyhaniu pečene, nádoru pečene a ochoreniu obličiek.

V kombinácii s liečbou nitizinónom je potrebná diéta, ktorá neobsahuje fenylalanín a tyrozín a následne monitorovanie hladín aminokyselín v plazme (pozri časti 4.4 a 4.8).

Odporúčaná iniciálna denná dávka v detskej a dospeljej populácii je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podaných perorálne. Dávkovanie nitizinónu má byť prispôbené individuálnym potrebám každého pacienta. Odporúča sa podávať dávku jedenkrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

Úprava dávkovania

Počas pravidelného monitorovania je potrebné sledovať hladinu sukcinylacetónu v moči, hodnoty hepatálnych testov a hladinu alfa-fetoproteínu (pozri časť 4.4). Ak je mesiac po začatí liečby nitizinónom v moči stále detegovateľný sukcinylacetón, dávka sa má zvýšiť na 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Na základe zhodnotenia všetkých biochemických parametrov bude možno potrebná dávka 2 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Táto dávka má byť maximálnou dávkou pre všetkých pacientov.

Ak je biochemická odpoveď uspokojivá, dávkovanie sa má upraviť len podľa zvýšenia telesnej hmotnosti.

Okrem testov uvedených vyššie môže byť však potrebné počas začatia liečby, po prechode z podávania dvakrát denne na podávanie jedenkrát denne alebo pri zhoršení stavu podrobnejšie sledovať všetky dostupné biochemické parametre (napr. plazmatické hladiny sukcinylacetónu, hladinu 5-aminolevulinátu (ALA) v moči a aktivitu erytrocytárnej porfobilinogén (PBG)-syntázy).

Osobitné populácie

Pre starších ľudí alebo pacientov s narušenou funkciou obličiek alebo pečene sa neudávajú žiadne špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Odporúčané dávky v mg/kg telesnej hmotnosti sú rovnaké u detí a u dospelých.

Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

Spôsob podávania

Kapsula sa môže tesne pred užitím otvoriť a jej obsah rozpustiť v malom množstve vody alebo tekutej výživy.

Orfadin je tiež dostupný ako 4 mg/ml perorálna suspenzia pre pediatrických pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním kapsúl.

Ak sa liečba nitizinómom začína s jedlom, odporúča sa, aby sa vykonávala pravidelne, pozri časť 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Matky užívajúce nitizinón nesmú dojčiť (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie hladín tyrozínu v plazme

Pred začatím liečby a potom pravidelne aspoň raz za rok sa odporúča vyšetrenie očného pozadia. Ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú zrakové poruchy, má byť bezodkladne vyšetrený oftalmológom. Pacient má dodržiavať diétny režim a majú sa merať plazmatické koncentrácie tyrozínu. Ak sa plazmatické hladiny tyrozínu zvýšia nad 500 mikromol/l, má sa znížiť prívod tyrozínu a fenylalanínu v dieťe. Neodporúča sa znižovať plazmatickú koncentráciu tyrozínu redukciou dávok nitizinómu, alebo jeho vysadením, keďže metabolický defekt môže spôsobiť zhoršenie klinického stavu pacienta.

Monitorovanie pečene

Funcia pečene má byť pravidelne monitorovaná pomocou pečeňových testov a zobrazovacích metód. Odporúča sa sledovať aj koncentrácie alfa-fetoproteínu v sére. Zvýšenie sérovej koncentrácie alfa-fetoproteínu môže byť signálom nedostatočnej liečby. U pacientov so zvyšujúcou sa hladinou alfa-fetoproteínu alebo výskytom uzlín v pečeni je dôležité sledovať možný výskyt malignity v pečeni.

Monitorovanie trombocytov a leukocytov (Leu)

Odporúča sa pravidelne sledovať hladiny trombocytov a leukocytov, keďže sa vyskytli prípady reverzibilnej trombocytopenie a leukopénie počas klinického hodnotenia.

Kontrolné návštevy sa majú vykonávať každých 6 mesiacov. Kratšie intervaly medzi návštevami sa odporúčajú v prípade nežiaducich účinkov.

Súčasné použitie s inými liekmi

Nitizinón je miernym inhibítorom CYP 2C9. Liečba nitizinónom preto môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9. Pacienti liečení nitizinónom, ktorým sa súčasne podávajú lieky s úzkym terapeutickým indexom metabolizované prostredníctvom CYP 2C9, ako sú napríklad warfarín a fenytoín, sa majú starostlivo sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky týchto súčasne podávaných liekov (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Nitizinón sa *in vitro* metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4 a preto bude možno potrebné prispôbiť dávkovanie, ak pacient spolu s nitizinónom užíva inhibítory, alebo induktory tohto enzýmu.

Z údajov získaných z klinickej štúdie interakcií s 80 mg nitizinónu v rovnovážnom stave vyplýva, že nitizinón je miernym inhibítorom CYP 2C9 (2,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC tolbutamidu), preto môže mať liečba nitizinónom za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9 (pozri časť 4.4).

Nitizinón je slabým induktorom CYP 2E1 (30 % zníženie hodnoty AUC chlorzoxazónu) a slabým inhibítorom OAT1 a OAT3 (1,7-násobné zvýšenie hodnoty AUC furosemidu), zatiaľ čo nitizinón neinhiboval CYP 2D6 (pozri časť 5.2).

Neboli uskutočnené žiadne formálne štúdie interakcií tvrdých kapsúl Orfadínu s jedlom. Nitizinón bol však podávaný s jedlom pri získavaní údajov o účinnosti a bezpečnosti. Preto sa v prípade, ak liečba nitizinónom v tvrdých kapsulách Orfadínu prebieha od začiatku s jedlom, odporúča v tomto pravidelne pokračovať, pozri časť 4.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití nitizinónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Orfadin sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu nitizinónom.

Dojčenie

Nie je známe, či je nitizinón vylučovaný do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nepriaznivé postnatálne účinky nitizinónu po expozícii v materskom mlieku. Z tohto dôvodu matky, ktoré užívajú nitizinón nesmú dojčiť, keďže nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa (pozri časti 4.3 a 5.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve nitizinónu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Orfadin má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí (pozri časť 4.8) môžu ovplyvniť zrak. Ak dôjde k ovplyvneniu zraku, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, až kým tento účinok neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe jeho mechanizmu pôsobenia, nitizinón zvyšuje hladiny tyrozínu u všetkých pacientov liečených nitizinónom. Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí, ako je konjunktivitída, zákal rohovky, keratitída, fotofóbia a bolesť očí, súvisiace so zvýšenými hladinami tyrozínu sú preto bežné. Medzi ďalšie časté nežiaduce reakcie patria trombocytopenia, leukopenia a granulocytopenia. Menej často sa môže vyskytovať exfoliatívna dermatitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie rozdelené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a celkovej frekvencie sú založené na údajoch z klinického skúšania a používania po uvedení na trh. Frekvencie sa popisujú ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Orgánové systémy podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopénia, leukopénia, granulocytopénia
	Menej časté	Leukocytóza
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída, zákal rohovky, keratitída, fotofóbia, bolesť oka
	Menej časté	Blefaritída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Exfoliatívna dermatitída, erytematózna vyrážka, pruritus
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšené hladiny tyrozínu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Liečba nitizinómom vedie k zvýšeným hladinám tyrozínu. Pri zvýšených hladinách tyrozínu sa vyskytujú nežiaduce reakcie súvisiace s očami, ako sú napríklad zákal rohovky a hyperkeratotické lézie. Obmedzenie tyrozínu a fenylalanínu v potrave má limitovať toxicitu pri tomto type tyrozinémie znižovaním hladín tyrozínu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách bola granulocytopénia len menej často závažná ($< 0,5 \times 10^9/l$) a nebola spojená s infekciami. Nežiaduce reakcie ovplyvňujúce triedu orgánových systémov MedDRA „Poruchy krvi a lymfatického systému“ ustúpili počas pokračujúcej liečby nitizinómom.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je založený hlavne na pediatrickej populácii, pretože liečba nitizinómom sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy hereditárnej tyrozinémie typu 1 (HT-1). Na základe údajov z klinickej štúdie a údajov po uvedení na trh neexistujú žiadne indikácie, že bezpečnostný profil je iný v rôznych podskupinách pediatrickej populácie alebo iný od bezpečnostného profilu u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Náhodné požitie nitizinómu jedincami s normálnou stravou s neobmedzeným prívodom tyrozínu a fenylalanínu spôsobí zvýšenie hladín tyrozínu. Zvýšená hladina tyrozínu sa spája s toxicitou pre oči, pokožku a nervový systém. Obmedzenie príjmu tyrozínu a fenylalanínu v strave má obmedziť toxicitu spájanú s týmto typom tyrozinémie. Informácie o špecifickej liečbe predávkovania nie sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, Rôzne liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16A X04.

Mechanizmus účinku

Biochemický defekt pri hereditárnej tyrozinémii typu 1 (HT-1) je deficiencia fumarylacetoacetáthydrolázy, ktorá je posledným enzýmom v katabolizme tyrozínu. Nitizinón je kompetitívnym inhibítorom 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, enzýmu, ktorý predchádza fumarylacetoacetáthydroláze v katabolizme tyrozínu. Inhibíciou normálneho katabolizmu tyrozínu u pacientov s HT-1 zabraňuje nitizinón akumulácii toxických intermediárnych metabolitov maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. U pacientov s HT-1 sa tieto metabolity menia na toxické metabolity sukcinylacetón a sukcinylacetoacetát. Sukcinylacetón inhibuje syntézu porfyrínu a to vedie k akumulácii 5-aminolevulinátu.

Farmakodynamické účinky

Liečba nitizinónom vedie k normalizácii porfyrínového metabolizmu s normálnou aktivitou erytrocytárnej porfobilinogén-syntázy a 5-aminolevulinátu v moči, zníženiu vylučovania sukcinylacetónu do moču, zvýšenej plazmatickej koncentracii tyrozínu a zvýšenej exkrécii fenolových kyselín do moču. Údaje z dostupných klinických štúdií ukazujú, že u viac ako 90 % pacientov sa počas prvého týždňa liečby normalizovala hladina sukcinylacetónu v moči. V prípade, že je dávkovanie nitizinónu správne nastavené, nemá byť v moči alebo plazme detegovateľný sukcinylacetón.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická štúdia bola otvorená (nezaslepená) a nekontrolovaná. Frekvencia dávkovania v štúdiu bola dvakrát denne. Pravdepodobnosti prežitia po 2, 4 a 6 rokoch liečby nitizinónom sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Štúdia NTBC (N = 250)			
Vek pri začatí liečby	2 roky	4 roky	6 rokov
≤ 2 mesiace	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mesiacov	93 %	93 %	93 %
> 6 mesiacov	96 %	95 %	95 %
Celkom	94 %	94 %	94 %

Údaje zo štúdie, ktorá sa použila ako historická kontrolná štúdia (van Spronsen a kol., 1994), ukázali nasledujúcu pravdepodobnosť prežitia.

Vek pri objavení sa príznakov	1 rok	2 roky
< 2 mesiace	38 %	29 %
> 2 - 6 mesiacov	74 %	74 %
> 6 mesiacov	96 %	96 %

Zistilo sa, že liečba nitizinónom znižuje riziko rozvoja hepatocelulárneho karcinómu v porovnaní s historickými dátami, keď liečba spočívala len v diétnych obmedzeniach. Taktiež sa potvrdilo, že skoré začatie liečby ešte viac znižuje riziko rozvoja hepatocelulárneho karcinómu.

2-, 4- a 6-ročná pravdepodobnosť, že sa počas liečby nitizinómom u pacientov vo veku do 24 mesiacov alebo mladších na začiatku liečby a u pacientov starších než 24 mesiacov na začiatku liečby nevyskytne hepatocelulárny karcinóm (HCC) je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Štúdia NTBC (N = 250)							
	Počet pacientov				Pravdepodobnosť, že sa nevyskytne HCC (95 % interval spoľahlivosti)		
	na začiatku	po 2 rokoch	po 4 rokoch	po 6 rokoch	po 2 rokoch	po 4 rokoch	po 6 rokoch
Všetci pacienti	250	155	86	15	98 % (95, 100)	94 % (90, 98)	91 % (81, 100)
Vek na začiatku ≤ 24 mesiacov	193	114	61	8	99 % (98, 100)	99 % (97, 100)	99 % (94, 100)
Vek na začiatku > 24 mesiacov	57	41	25	8	92 % (84, 100)	82 % (70, 95)	75 % (56, 95)

V medzinárodnom prieskume u pacientov s HT-1 podstupujúcich liečbu spočívajúcu iba v diétnych obmedzeniach sa zistilo, že HCC bol diagnostikovaný u 18 % zo všetkých pacientov vo veku 2 rokov a starších.

Uskutočnila sa štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti dávkovania jedenkrát denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne u 19 pacientov s HT-1. Nevyskytli sa žiadne klinicky dôležité rozdiely v nežiaducich účinkoch ani iných hodnoteniach bezpečnosti medzi podávaním jedenkrát a dvakrát denne. Žiadny pacient nemal na konci obdobia liečby s podávaním jedenkrát denne merateľné hladiny sukcinylacetónu (SA). Táto štúdia naznačuje, že podávanie jedenkrát denne je bezpečné a účinné vo všetkých vekových skupinách pacientov. Údaje pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sú však obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nevykonalí sa formálne štúdie zaoberajúce sa absorpciou, distribúciou, metabolizmom a elimináciou nitizinónu. Po podaní jednej dávky nitizinónu (1 mg/kg telesnej hmotnosti) desiatim zdravým mužským dobrovoľníkom bol plazmatický polčas nitizinónu 54 hodín (rozmedzie od 39 až 86 hodín). V skupine 207 pacientov s HT-1 sa vykonala populačná farmakokinetická analýza. Klírens a plazmatický polčas sa určili na 0,0956 l/kg telesnej hmotnosti/deň, resp. 52,1 hodín.

In vitro štúdie s použitím ľudských pečenevých mikrozómov a P450 enzýmov získaných z cDNA ukázali znížený CYP 3A4-sprostredkovaný metabolizmus.

Z údajov získaných z klinickej štúdie interakcií s 80 mg nitizinónu v rovnovážnom stave vyplýva, že nitizinón spôsobil 2,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC_{∞} tolbutamidu, substrátu CYP 2C9, čo naznačuje miernu inhibíciu CYP 2C9. Nitizinón spôsobil približne 30 % zníženie hodnoty AUC_{∞} chlórzoaxazónu, čo naznačuje slabú indukciu CYP 2E1. Nitizinón neinhibuje CYP 2D6, keďže hodnota AUC_{∞} metoprololu nebola podaním nitizinónu ovplyvnená. Hodnota AUC_{∞} furosemidu sa zvýšila 1,7-násobne, čo naznačuje slabú inhibíciu OAT1/OAT3 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že by nitizinón inhiboval metabolizmus sprostredkovaný CYP 1A2, 2C19 alebo 3A4 alebo indukoval CYP 1A2, 2B6 alebo 3A4/5. Neočakáva sa, že by nitizinón inhiboval transport sprostredkovaný P-gp, BCRP alebo OCT2. Neočakáva sa, že by plazmatická koncentrácia nitizinónu dosahovaná pri klinickom používaní inhibovala transport sprostredkovaný OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nitizinón vykazuje embryo-fetálnu toxicitu na myšiach a králikoch pri klinicky významných dávkach. U králikov nitizinón indukuje dávkovo závislé zvýšenie malformácií (umbilikálna hernia a gastroschíza) pri dávkach 2,5-krát vyšších ako maximálna doporučená dávka pre človeka (2 mg/kg/deň).

Štúdie pre a postnatálneho vývoja u myší ukázali štatisticky významné skrátené prežívanie a znížený rast mláďat po odstavení pri expozícii dávkam 125- a 25-krát vyšším, ako je maximálna odporúčaná dávka pre človeka. Tento efekt na prežívanie mláďat sa začal prejavovať pri dávke od 5 mg/kg/deň s tendenciou k negatívnemu efektu. U potkanov viedla expozícia prostredníctvom materského mlieka ku zníženiu hmotnosti u mláďat a výskytu korneálnych lézií.

V *in vitro* štúdiách sa nedokázal mutagénny účinok, ale slabá klastogénna aktivita. Nedokázala sa *in vivo* genotoxicita (analýza mikronuklea u myší a analýza syntézy DNA v myšacej pečeni mimo rozvrhu). V 26-týždňovej štúdiu karcinogenity u transgénnych myší (TgrasH2) nevykazoval nitizinón žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

predželatinovaný škrob (kukuričný)

Obal kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E 171)

Potlač

čierny oxid železitý (E 172)

šelak

propylénglykol

hydroxid amónny

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Počas doby použiteľnosti lieku môže pacient uchovávať kapsuly 2 mesiace (2 mg kapsuly) alebo 3 mesiace (5 mg, 10 mg a 20 mg kapsuly) pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, potom sa však liek musí zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénová fľaša s vysokou hustotou s poistným polyetylénovým uzáverom s nízkou hustotou, obsahuje 60 kapsúl.

Jedno balenie obsahuje 1 fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. februára 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Orfadín 4 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 4 mg nitizinónu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml obsahuje:

sodík 0,7 mg (0,03 mmol)

glycerol 500 mg

benzoát sodný 1 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Biela, mierne viskózna nepriesvitná suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých a pediatrických (v každom veku) pacientov s potvrdenou diagnózou hereditárnej tyrozinémie typu 1 (HT-1) v kombinácii s obmedzením tyrozínu a fenylalanínu v dieťe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu nitizinónom má začať a sledovať lekár skúsený v liečbe pacientov s HT-1.

Dávkovanie

Liečba všetkých genotypových foriem ochorenia má začať čo najskôr, aby sa zvýšilo celkové prežívanie a predišlo komplikáciám ako napr. zlyhaniu pečene, nádoru pečene a ochoreniu obličiek.

V kombinácii s liečbou nitizinónom je potrebná diéta, ktorá neobsahuje fenylalanín a tyrozín a následne monitorovanie hladín aminokyselín v plazme (pozri časti 4.4 a 4.8).

Odporúčaná iniciálna denná dávka v detskej a dospeljej populácii je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podaných perorálne. Dávkovanie nitizinónu má byť prispôbené individuálnym potrebám každého pacienta. Odporúča sa podávať dávku jedenkrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

Úprava dávkovania

Počas pravidelného monitorovania je potrebné sledovať hladinu sukcinylacetónu v moči, hodnoty hepatálnych testov a hladinu alfa-fetoproteínu (pozri časť 4.4). Ak je mesiac po začatí liečby nitizinónom v moči stále detegovateľný sukcinylacetón, dávka sa má zvýšiť na 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Na základe zhodnotenia všetkých biochemických parametrov bude možno potrebná dávka 2 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Táto dávka má byť maximálnou dávkou pre všetkých pacientov.

Ak je biochemická odpoveď uspokojivá, dávkovanie sa má upraviť len podľa zvýšenia telesnej hmotnosti.

Okrem testov uvedených vyššie môže byť však potrebné počas začatia liečby, po prechode z podávania dvakrát denne na podávanie jedenkrát denne alebo pri zhoršení stavu podrobnejšie sledovať všetky dostupné biochemické parametre (napr. plazmatické hladiny succinylacetónu, hladinu 5-aminolevulinátu (ALA) v moči a aktivitu erytrocytarnej porfobilinogén (PBG)-syntázy).

Osobitné populácie

Pre starších ľudí alebo pacientov s narušenou funkciou obličiek alebo pečene sa neudávajú žiadne špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Odporúčané dávky v mg/kg telesnej hmotnosti sú rovnaké u detí a u dospelých.

Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

Spôsob podávania

Suspensia sa podáva cez ústa pacienta pomocou perorálnej striekačky bez zriedenia. Striekačky s objemom 1 ml, 3 ml a 5 ml, ktoré sú súčasťou balenia, sú určené na odmeranie dávky v ml v súlade s predpísaným dávkovaním. Perorálne striekačky sú odstupňované po 0,01 ml, 0,1 ml a 0,2 ml. V tabuľke nižšie je uvedená konverzia dávok (mg/ml) pre tri veľkosti perorálnych striekačiek.

Tabuľky konverzie dávok pre príslušné tri veľkosti perorálnych striekačiek:

1-ml perorálna striekačka (s dielikmi po 0,01 ml)	Dávka Orfadinu		3-ml perorálna striekačka (s dielikmi po 0,1 ml)	Dávka Orfadinu		5-ml perorálna striekačka (s dielikmi po 0,2 ml)	Dávka Orfadinu	
	mg	ml		mg	ml		mg	ml
	1,00	0,25		4,5	1,1		13,0	3,2
	1,25	0,31		5,0	1,3		14,0	3,6
	1,50	0,38		5,5	1,4		15,0	3,8
	1,75	0,44		6,0	1,5		16,0	4,0
	2,00	0,50		6,5	1,6		17,0	4,2
	2,25	0,56		7,0	1,8		18,0	4,6
	2,50	0,63		7,5	1,9		19,0	4,8
	2,75	0,69		8,0	2,0		20,0	5,0
	3,00	0,75		8,5	2,1			
	3,25	0,81		9,0	2,3			
	3,50	0,88		9,5	2,4			
	3,75	0,94		10,0	2,5			
	4,00	1,00		10,5	2,6			
				11,0	2,8			
				11,5	2,9			
				12,0	3,0			

Dôležité informácie o návode na použitie:

Pred každým podaním je potrebné opätovné premiešanie intenzívnym pretrepávaním. Pred opätovným premiešaním môže liek perorálnej suspenzie s nitizinónom vyzerat' ako pevná hmota s mierne opalizujúcim supernatantom. Dávka sa má natiahnuť a podať okamžite po opätovnom premiešaní. Je dôležité dôkladne dodržiavať pokyny na prípravu a podanie dávky uvedené v časti 6.6, aby sa zaručila presnosť dávkovania.

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník poučil pacienta alebo opatrovateľa o tom, ako používať perorálne striekačky na zaistenie podania správnej dávky, a tiež o tom, že predpis je uvedený v ml.

Orfadin je tiež dostupný v 2 mg, 5 mg, 10 mg a 20 mg kapsulách, ak sa to považuje za vhodnejšie pre pacienta.

Perorálnu suspenziu sa odporúča užívať s jedlom, pozri časť 4.5.

Opatrenia pred manipuláciou alebo podaním lieku

K perorálnej striekačke sa nemá pripájať žiadna ihla, intravenózna hadička ani žiadne iné zariadenie na parenterálne podávanie.

Orfadin je určený iba na perorálne používanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Matky užívajúce nitizinón nesmú dojčiť (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie hladín tyrozínu v plazme

Pred začatím liečby a potom pravidelne aspoň raz za rok sa odporúča vyšetrenie očného pozadia. Ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú zrakové poruchy, má byť bezodkladne vyšetrený oftalmológom. Pacient má dodržiavať diétny režim a majú sa merať plazmatické koncentrácie tyrozínu. Ak sa plazmatické hladiny tyrozínu zvýšia nad 500 mikromol/l, má sa znížiť prívod tyrozínu a fenylalanínu v dieťe. Neodporúča sa znižovať plazmatickú koncentráciu tyrozínu redukciou dávok nitizinónu, alebo jeho vysadením, keďže metabolický defekt môže spôsobiť zhoršenie klinického stavu pacienta.

Monitorovanie pečene

Funcia pečene má byť pravidelne monitorovaná pomocou pečeňových testov a zobrazovacích metód. Odporúča sa sledovať aj koncentrácie alfa-fetoproteínu v sére. Zvýšenie sérovej koncentrácie alfa-fetoproteínu môže byť signálom nedostatočnej liečby. U pacientov so zvyšujúcou sa hladinou alfa-fetoproteínu alebo výskytom uzlín v pečeni je dôležité sledovať možný výskyt malignity v pečeni.

Monitorovanie trombocytov a leukocytov (Leu)

Odporúča sa pravidelne sledovať hladiny trombocytov a leukocytov, keďže sa vyskytli prípady reverzibilnej trombocytopenie a leukopénie počas klinického hodnotenia.

Kontrolné návštevy sa majú vykonávať každých 6 mesiacov. Kratšie intervaly medzi návštevami sa odporúčajú v prípade nežiaducich účinkov.

Súčasné použitie s inými liekmi

Nitizinón je mierny inhibítor CYP 2C9. Liečba nitizinónom preto môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9. Pacienti liečení nitizinónom, ktorým sa súčasne podávajú lieky s úzkym terapeutickým indexom metabolizované prostredníctvom CYP 2C9, ako sú napríklad warfarín a fenytoín, sa majú starostlivo sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky týchto súčasne podávaných liekov (pozri časť 4.5).

Pomocné látky so známym účinkom:

Glycerol

Každý ml obsahuje 500 mg. Dávka 20 ml perorálnej suspenzie (10 g glycerolu) alebo viac môže spôsobiť bolesť hlavy, žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Sodík

Každý ml obsahuje 0,7 mg (0,03 mmol).

Benzoát sodný

Každý ml obsahuje 1 mg. Zvýšená hladina bilirubínu po jeho dislokácii z albumínu, ktorú spôsobuje kyselina benzoová a jej soli, môže zhoršovať žltacku u nedonosených a riadne donosených novorodencov so žltackou a spôsobiť jadrový ikterus (usadeniny nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive). Preto je veľmi dôležité dôkladné sledovanie plazmatických hladín bilirubínu

u novorodeneckých pacientov. Pred začatím liečby sa má merať hladina bilirubínu: v prípade značne zvýšených plazmatických hladín bilirubínu, najmä u nedonosených pacientov s rizikovými faktormi ako acidóza a nízka hladina albumínu, sa má zvážiť liečba náležite odváženým kusom kapsuly Orfadínu namiesto perorálnej suspenzie, až kým sa neznorálnizujú plazmatické hladiny nekonjugovaného bilirubínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nitizinón sa *in vitro* metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4 a preto bude možno potrebné prispôbiť dávkovanie, ak pacient spolu s nitizinónom užíva inhibítory, alebo induktoory tohto enzýmu.

Z údajov získaných z klinickej štúdie interakcií s 80 mg nitizinónu v rovnovážnom stave vyplýva, že nitizinón je miernym inhibítom CYP 2C9 (2,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC tolbutamidu), preto môže mať liečba nitizinónom za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9 (pozri časť 4.4).

Nitizinón je slabým induktorom CYP 2E1 (30 % zníženie hodnoty AUC chlorzoxazónu) a slabým inhibítom OAT1 a OAT3 (1,7-násobné zvýšenie hodnoty AUC furosemidu), zatiaľ čo nitizinón neinhobiloval CYP 2D6 (pozri časť 5.2).

Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť perorálnej suspenzie s nitizinónom, no užívanie spolu s jedlom znižuje mieru absorpcie a následne vedie k menšiemu kolísaniu sérových koncentrácií v rámci intervalu dávkovania. Preto sa odporúča užívať perorálnu suspenziu s jedlom, pozri časť 4.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití nitizinónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Orfadín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu nitizinónom.

Dojčenie

Nie je známe, či je nitizinón vylučovaný do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nepriaznivé postnatálne účinky nitizinónu po expozícii v materskom mlieku. Z tohto dôvodu matky, ktoré užívajú nitizinón nesmú dojčiť, keďže nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa (pozri časti 4.3 a 5.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve nitizinónu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Orfadín má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí (pozri časť 4.8) môžu ovplyvniť zrak. Ak dôjde k ovplyvneniu zraku, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, až kým tento účinok neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe jeho mechanizmu pôsobenia, nitizinón zvyšuje hladiny tyrozínu u všetkých pacientov liečených nitizinónom. Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí, ako je konjunktivitída, zákal rohovky, keratitída, fotofóbia a bolesť očí, súvisiace so zvýšenými hladinami tyrozínu sú preto bežné. Medzi ďalšie časté nežiaduce reakcie patria trombocytopenia, leukopénia a granulocytopenia. Menej často sa môže vyskytovať exfoliatívna dermatitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie rozdelené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a celkovej frekvencie sú založené na údajoch z klinického skúšania a používania po uvedení na trh. Frekvencie sa popisujú

ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Orgánové systémy podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenia, leukopénia, granulocytopenia
	Menej časté	Leukocytóza
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída, zákal rohovky, keratitída, fotofóbia, bolesť oka
	Menej časté	Blefaritída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Exfoliatívna dermatitída, erytematózna vyrážka, pruritus
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšené hladiny tyrozínu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Liečba nitizinómom vedie k zvýšeným hladinám tyrozínu. Pri zvýšených hladinách tyrozínu sa vyskytujú nežiaduce reakcie súvisiace s očami, ako sú napríklad zákal rohovky a hyperkeratotické lézie. Obmedzenie tyrozínu a fenylalanínu v potrave má limitovať toxicitu pri tomto type tyrozinémie znižovaním hladín tyrozínu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách bola granulocytopenia len menej často závažná ($< 0,5 \times 10^9/l$) a nebola spojená s infekciami. Nežiaduce reakcie ovplyvňujúce triedu orgánových systémov MedDRA „Poruchy krvi a lymfatického systému“ ustúpili počas pokračujúcej liečby nitizinómom.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je založený hlavne na pediatrickej populácii, pretože liečba nitizinómom sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy hereditárnej tyrozinémie typu 1 (HT-1). Na základe údajov z klinickej štúdie a údajov po uvedení na trh neexistujú žiadne indikácie, že bezpečnostný profil je iný v rôznych podskupinách pediatrickej populácie alebo iný od bezpečnostného profilu u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Náhodné požitie nitizinónu jedincami s normálnou stravou s neobmedzeným prívodom tyrozínu a fenylalanínu spôsobí zvýšenie hladín tyrozínu. Zvýšená hladina tyrozínu sa spája s toxicitou pre oči, pokožku a nervový systém. Obmedzenie príjmu tyrozínu a fenylalanínu v strave má obmedziť toxicitu spájanú s týmto typom tyrozinémie. Informácie o špecifickej liečbe predávkovania nie sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, Rôzne liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16A X04.

Mechanizmus účinku

Biochemický defekt pri hereditárnej tyrozinémii typu 1 (HT-1) je deficiencia fumarylacetoacetáthydrolyázy, ktorá je posledným enzýmom v katabolizme tyrozínu. Nitizinón je kompetitívnym inhibítorom 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, enzýmu, ktorý predchádza fumarylacetoacetáthydrolyáze v katabolizme tyrozínu. Inhibíciou normálneho katabolizmu tyrozínu u pacientov s HT-1 zabraňuje nitizinón akumulácii toxických intermediárnych metabolitov maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. U pacientov s HT-1 sa tieto metabolity menia na toxické metabolity sukcinylacetón a sukcinylacetoacetát. Sukcinylacetón inhibuje syntézu porfyrínu a to vedie k akumulácii 5-aminolevulinátu.

Farmakodynamické účinky

Liečba nitizinónom vedie k normalizácii porfyrínového metabolizmu s normálnou aktivitou erytrocytárnej porfobilinogén-syntázy a 5-aminolevulinátu v moči, zníženiu vylučovania sukcinylacetónu do moču, zvýšenej plazmatickej koncentrácie tyrozínu a zvýšenej exkrécii fenolových kyselín do moču. Údaje z dostupných klinických štúdií ukazujú, že u viac ako 90 % pacientov sa počas prvého týždňa liečby normalizovala hladina sukcinylacetónu v moči. V prípade, že je dávkovanie nitizinónu správne nastavené, nemá byť v moči alebo plazme detegovateľný sukcinylacetón.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická štúdia bola otvorená (nezaslepená) a nekontrolovaná. Frekvencia dávkovania v štúdiu bola dvakrát denne. Pravdepodobnosti prežitia po 2, 4 a 6 rokoch liečby nitizinónom sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Štúdia NTBC (N = 250)			
Vek pri začatí liečby	2 roky	4 roky	6 rokov
≤ 2 mesiace	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mesiacov	93 %	93 %	93 %
> 6 mesiacov	96 %	95 %	95 %
Celkom	94 %	94 %	94 %

Údaje zo štúdie, ktorá sa použila ako historická kontrolná štúdia (van Spronsen a kol., 1994), ukázali nasledujúcu pravdepodobnosť prežitia.

Vek pri objavení sa príznakov	1 rok	2 roky
< 2 mesiace	38 %	29 %
> 2 - 6 mesiacov	74 %	74 %
> 6 mesiacov	96 %	96 %

Zistilo sa, že liečba nitizinónom znižuje riziko rozvoja hepatocelulárneho karcinómu v porovnaní s historickými dátami, keď liečba spočívala len v diétnych obmedzeniach. Taktiež sa potvrdilo, že skoré začatie liečby ešte viac znižuje riziko rozvoja hepatocelulárneho karcinómu.

2-, 4- a 6-ročná pravdepodobnosť, že sa počas liečby nitizinómom u pacientov vo veku do 24 mesiacov alebo mladších na začiatku liečby a u pacientov starších než 24 mesiacov na začiatku liečby nevyskytne hepatocelulárny karcinóm (HCC) je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Štúdia NTBC (N = 250)							
	Počet pacientov				Pravdepodobnosť, že sa nevyskytne HCC (95 % interval spoľahlivosti)		
	na začiatku	po 2 rokoch	po 4 rokoch	po 6 rokoch	po		
					2 rokoch	4 rokoch	6 rokoch
Všetci pacienti	250	155	86	15	98 % (95, 100)	94 % (90, 98)	91 % (81, 100)
Vek na začiatku ≤ 24 mesiacov	193	114	61	8	99 % (98, 100)	99 % (97, 100)	99 % (94, 100)
Vek na začiatku > 24 mesiacov	57	41	25	8	92 % (84, 100)	82 % (70, 95)	75 % (56, 95)

V medzinárodnom prieskume u pacientov s HT-1 podstupujúcich liečbu spočívajúcu iba v diétnych obmedzeniach sa zistilo, že HCC bol diagnostikovaný u 18 % zo všetkých pacientov vo veku 2 rokov a starších.

Uskutočnila sa štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti dávkovania jedenkrát denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne u 19 pacientov s HT-1. Nevyskytli sa žiadne klinicky dôležité rozdiely v nežiaducich účinkoch ani iných hodnoteniach bezpečnosti medzi podávaním jedenkrát a dvakrát denne. Žiadny pacient nemal na konci obdobia liečby s podávaním jedenkrát denne merateľné hladiny sukcinylacetónu (SA). Táto štúdia naznačuje, že podávanie jedenkrát denne je bezpečné a účinné vo všetkých vekových skupinách pacientov. Údaje pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sú však obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nevykonalí sa formálne štúdie zaoberajúce sa absorpciou, distribúciou, metabolizmom a elimináciou nitizinónu. Po podaní jednej dávky nitizinónu (1 mg/kg telesnej hmotnosti) desiatim zdravým mužským dobrovoľníkom bol plazmatický polčas nitizinónu 54 hodín (rozmedzie od 39 až 86 hodín). V skupine 207 pacientov s HT-1 sa vykonala populačná farmakokinetická analýza. Klírens a plazmatický polčas sa určili na 0,0956 l/kg telesnej hmotnosti/deň, resp. 52,1 hodín.

In vitro štúdie s použitím ľudských pečenevých mikrozómov a P450 enzýmov získaných z cDNA ukázali znížený CYP 3A4-sprostredkovaný metabolizmus.

Z údajov získaných z klinickej štúdie interakcií s 80 mg nitizinónu v rovnovážnom stave vyplýva, že nitizinón spôsobil 2,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC_{∞} tolbutamidu, substrátu CYP 2C9, čo naznačuje miernu inhibíciu CYP 2C9. Nitizinón spôsobil približne 30 % zníženie hodnoty AUC_{∞} chlórzoaxazónu, čo naznačuje slabú indukciu CYP 2E1. Nitizinón neinhibuje CYP 2D6, keďže hodnota AUC_{∞} metoprololu nebola podaním nitizinónu ovplyvnená. Hodnota AUC_{∞} furosemidu sa zvýšila 1,7-násobne, čo naznačuje slabú inhibíciu OAT1/OAT3 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že by nitizinón inhiboval metabolizmus sprostredkovaný CYP 1A2, 2C19 alebo 3A4 alebo indukoval CYP 1A2, 2B6 alebo 3A4/5. Neočakáva sa, že by nitizinón inhiboval transport sprostredkovaný P-gp, BCRP alebo OCT2. Neočakáva sa, že by plazmatická koncentrácia nitizinónu dosahovaná pri klinickom používaní inhibovala transport sprostredkovaný OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nitizinón vykazuje embryo-fetálnu toxicitu na myšiach a králikoch pri klinicky významných dávkach. U králikov nitizinón indukuje dávkovo závislé zvýšenie malformácií (umbilikálna hernia a gastroschíza) pri dávkach 2,5-krát vyšších ako maximálna doporučená dávka pre človeka (2 mg/kg/deň).

Štúdie pre a postnatálneho vývoja u myší ukázali štatisticky významné skrátené prežívanie a znížený rast mláďat po odstavení pri expozícii dávkam 125- a 25-krát vyšším, ako je maximálna odporúčaná dávka pre človeka. Tento efekt na prežívanie mláďat sa začal prejavovať pri dávke od 5 mg/kg/deň s tendenciou k negatívnemu efektu. U potkanov viedla expozícia prostredníctvom materského mlieka ku zníženiu hmotnosti u mláďat a výskytu korneálnych lézií.

V *in vitro* štúdiách sa nedokázal mutagénny účinok, ale slabá klastogénna aktivita. Nedokázala sa *in vivo* genotoxicita (analýza mikronuklea u myší a analýza syntézy DNA v myšacej pečeni mimo rozvrhu). V 26-týždňovej štúdiu karcinogenity u transgénnych myší (TgrasH2) nevykazoval nitizinón žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylmetylcelulóza
glycerol
polysorbát 80
benzoát sodný (E211)
monohydrát kyseliny citrónovej
citrát sodný
jahodová príchuť (umelá)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení sa z hľadiska použiteľnosti zachováva stabilita počas obdobia 2 mesiacov pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, po tomto období sa liek musí zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať vo zvislej polohe.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedá sklenená fľaša s objemom 100 ml (typu III) s bielym detským bezpečnostným uzáverom so závitom z HDPE, zabraňujúcim neoprávnenej manipulácii. 1 fľaša obsahuje 90 ml perorálnej suspenzie. 1 balenie obsahuje 1 fľašu, 1 adaptér na fľašu z LDPE a 3 polypropylénové (PP) perorálne striekačky (1 ml, 3 ml a 5 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred každým použitím je potrebné opätovné premiešanie intenzívnym pretrepávaním. Pred opätovným premiešaním môže liek vyzerat' ako pevná hmota s mierne opalizujúcim supernatantom. Dávka sa má natiehnúť a podať okamžite po opätovnom premiešaní. Je dôležité dôkladne dodržiavať pokyny na prípravu a podanie dávky uvedené nižšie, aby sa zaručila presnosť dávkovania.

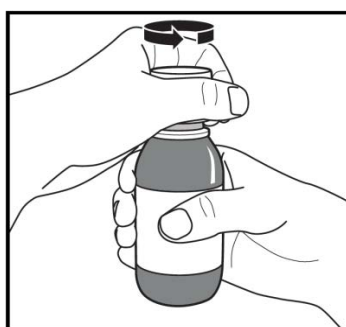
Tri perorálne striekačky (1 ml, 3 ml a 5 ml) sa dodávajú na presné odmeranie predpísanej dávky. Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník poučil pacienta alebo opatrovateľa o tom, ako používať perorálne striekačky na zaistenie podania správnej dávky.

Ako pripraviť novú fľašu lieku na prvé použitie:

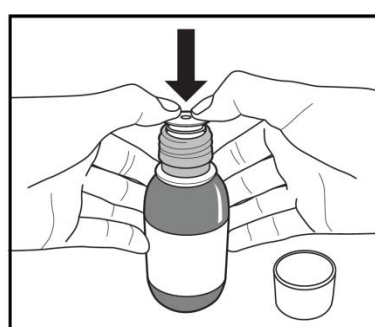
Pred užitím prvej dávky je potrebné fľašu intenzívne pretrepať, pretože pri dlhodobom skladovaní čiastočky vytvoria naspodku fľaše pevnú hmotu.



Obrázok A.



Obrázok B.



Obrázok C.

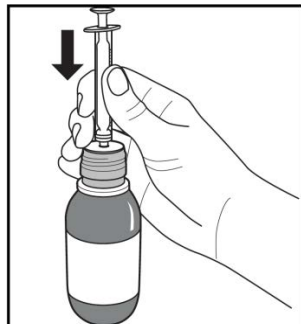
1. Treba vybrať fľašu z chladničky a na štítku na fľaši uviesť dátum, kedy bola fľaša vybratá z chladničky.
2. Fľašu treba intenzívne pretrepávať **minimálne 20 sekúnd**, až kým sa pevná hmota v dolnej časti fľaše úplne nerozpustí (obrázok A).
3. Detský bezpečnostný uzáver so závitom treba otvoriť tak, že ho silne zatlačíte nadol a otočíte proti smeru hodinových ručičiek (obrázok B).
4. Otvorenú fľašu treba položiť vo zvislej polohe na stôl a zatlačiť plastový adaptér pevne do hrdla fľaše tak ďaleko, ako sa dá (obrázok C). Fľašu treba uzatvoriť detským bezpečnostným uzáverom so závitom.

Ďalšie pokyny o dávkovaní si prečítajte v nasledujúcich pokynoch: „Ako pripraviť dávku lieku“.

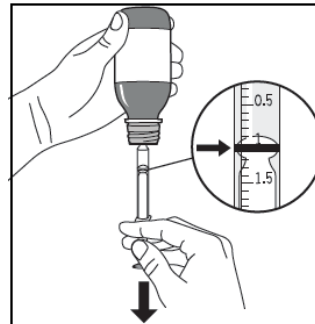
Ako pripraviť dávku lieku:



Obrázok D.



Obrázok E.



Obrázok F.

1. Fľašu treba intenzívne pretrepávať **minimálne 5 sekúnd** (obrázok D).
2. Potom treba okamžite otvoriť fľašu otvorením detského bezpečnostného uzáveru so závitom.
3. Piest treba zatlačiť do vnútra perorálnej striekačky úplne nadol.

4. Fľašu treba držať vo zvislej polohe a perorálnu striekačku zasunúť pevne do otvoru adaptéra na vrchnej strane fľaše (obrázok E).
5. Fľašu treba opatrne otočiť hore dnom so zasunutou perorálnou striekačkou (obrázok F).
6. Na natiahnutie predpísanej dávky (ml) treba potiahnuť piest **pomaly** nadol, až kým horný okraj čierneho krúžka nebude presne zarovnaný s čiarou označujúcou dávku (obrázok F). Ak sú vo vnútri naplnenej perorálnej striekačky viditeľné akékoľvek vzduchové bubliny, piest treba zatlačiť naspäť, až kým sa nevytlačia vzduchové bubliny. Potom treba potiahnuť piest znovu nadol, až kým horný okraj čierneho kruhu nebude presne zarovnaný s čiarou označujúcou dávku.
7. Fľašu treba znovu otočiť do zvislej polohy a perorálnu striekačku treba vytiahnuť jemným otáčaním z fľaše.
8. Dávka sa má podať do úst okamžite (bez zriedenia), aby sa zabránilo zasušeniu v perorálnej striekačke. Perorálna striekačka sa má vyprázdňovať **pomaly**, aby mohol pacient prehĺtať. Pri rýchlom vytlačení lieku sa môže dusiť.
9. Okamžite po použití treba vrátiť späť detský bezpečnostný uzáver so závitom. Adaptér fľaše sa nemá odstraňovať.
10. Fľašu možno uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C alebo v chladničke.

Čistenie

Perorálnu striekačku treba **okamžite** umyť vodou. Valec a piest treba oddeliť a obidve časti opláchnuť vodou. Treba vytriasť zvyšnú vodu a rozobratú perorálnu striekačku nechať uschnúť, kým sa znova neposkladá na ďalšie dávkovanie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/303/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. februára 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

2 mg, 5 mg, 10 mg a 20 mg tvrdé kapsuly:

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

4 mg/ml perorálna suspenzia:

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Orfadin 2 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 5 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 10 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 20 mg tvrdé kapsuly
nitizinón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 2 mg nitizinónu.
Každá kapsula obsahuje 5 mg nitizinónu.
Každá kapsula obsahuje 10 mg nitizinónu.
Každá kapsula obsahuje 20 mg nitizinónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTKO FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Orfadin 2 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 5 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 10 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 20 mg tvrdé kapsuly
nitizinón
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

5. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

2 mg: Uchovávajú v chladničke. Liek sa môže uchovávať 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, potom sa však musí zlikvidovať.

Dátum vybratia z chladničky:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Uchovávajú v chladničke. Liek sa môže uchovávať 3 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, potom sa však musí zlikvidovať.

Dátum vybratia chladničky:

6. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

7. OBSAH V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 kapsúl

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Orfadin 4 mg/ml perorálna suspenzia
nitizinón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml obsahuje 4 mg nitizinónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia
1 fľaša s 90 ml, 1 adaptér fľaše, 3 perorálne striekačky (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/303/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Orfadin 4 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTKO FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Orfadin 4 mg/ml perorálna suspenzia
nitizinón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml obsahuje 4 mg nitizinónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia
90 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte vo zvislej polohe.
Liek možno uchovávať počas jedného obdobia 2 mesiacov pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, po tomto období sa liek musí zlikvidovať.
Dátum vybratia z chladničky:

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/303/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Orfadin 2 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 5 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 10 mg tvrdé kapsuly
Orfadin 20 mg tvrdé kapsuly
nitizinón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Orfadin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orfadin
3. Ako užívať Orfadin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orfadin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Orfadin a na čo sa používa

Aktívnou zložkou lieku Orfadin je nitizinón. Tento liek sa používa na liečbu zriedkavého ochorenia s názvom hereditárna tyrozinémia typu 1 u dospelých, dospievajúcich a detí (v každom veku).

Pri tomto ochorení vaše telo nie je schopné úplne odbúrať aminokyselinu tyrozín (aminokyseliny sú stavebnými jednotkami našich bielkovín), čím dochádza k tvorbe škodlivých látok. Tieto látky sa ukladajú v tele. Orfadin blokuje odbúravanie tyrozínu a škodlivé látky sa netvorí.

Počas užívania tohto lieku musíte dodržiavať špeciálnu diétu, pretože tyrozín zostáva vo vašom tele. Táto špeciálna diéta je založená na nízkom obsahu tyrozínu a fenylalanínu (ďalšia aminokyselina).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orfadin

Neužívajte Orfadin

- ak ste alergický na nitizinón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (pozri časť 6).

Počas užívania tohto lieku nedojčíte, pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Orfadin, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Pred a pravidelne počas liečby nitizinónom bude očný lekár kontrolovať vaše oči. Ak sa vám začerveniajú oči alebo sa prejavia iné účinky na očiach, okamžite kontaktujte svojho lekára na vyšetrenie očí. Očné poruchy (pozri časť 4) môžu byť príznakom nedostatočného dodržiavania diétnych obmedzení.

Počas liečby vám bude váš lekár pravidelne odoberať vzorky krvi z dôvodu kontroly dostatočnosti liečby a aby sledoval, či sa neprejavili nežiaduce účinky lieku spôsobujúce poruchy krvi.

Pravidelne sa vám bude vyšetrovať pečeň, pretože toto ochorenie ovplyvňuje pečeň.

Podľa pokynov lekára sa má vyšetrenie opakovať každých 6 mesiacov. Ak si všimnete akékoľvek nežiaduce účinky, odporúča sa tento interval skrátiť.

Iné lieky a Orfadin

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Orfadin môže ovplyvňovať účinok iných liekov, ako sú:

- lieky na epilepsiu (ako napríklad fenytoín),
- lieky proti zrážanlivosti krvi (ako napríklad warfarín).

Užívanie Orfadínu s jedlom

Ak ste ho začali užívať s jedlom, odporúčame, aby ste ho naďalej užívali s jedlom počas celej liečby.

Tehotenstvo a dojčenie

Bezpečnosť užívania tohto lieku v tehotenstve a počas dojčenia nebola overená.

Ak plánujete otehotnieť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak ste otehotneli, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak užívate tento liek, nedojčíte, pozri časť „Neužívajte Orfadin“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však spozorujete nežiaduce účinky ovplyvnenia vášho zraku, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje, kým vaše videnie nebude znova normálne (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

3. Ako užívať Orfadin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečbu týmto liekom má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s týmto ochorením (hereditárna tyrozinémia typu 1).

Odporúčaná celková denná dávka je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná perorálne (ústami). Váš lekár vám dávku individuálne prispôbí.

Odporúča sa podávať dávku jedenkrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

Ak máte problém s prehĺtnutím kapsuly, môžete ju otvoriť a prášok zmiešať s malým množstvom vody alebo tekutej výživy tesne pred tým, ako liek užijete.

Ak užijete viac Orfadínu ako máte

Ak ste tohto lieku užili viac, ako ste mali, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Orfadin

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Orfadin

Ak máte dojem, že liek neúčinkuje správne, poraďte sa so svojím lekárom. Bez konzultácie s lekárom nemeňte dávku ani neprestávajte s liečbou.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak si všimnete akékoľvek nežiaduce účinky v súvislosti s očami, okamžite sa dohodnite so svojím lekárom na vyšetrení očí. Liečba nitizinónom vedie k zvýšeným hladinám tyrozínu v krvi, čo môže spôsobiť príznaky týkajúce sa očí. Časté nežiaduce účinky (týkajú sa viac ako 1 používateľa z 10) spôsobené vyššími hladinami tyrozínu sú zápal očí (konjunktivitída), zákal a zápal rohovky (keratitída), citlivosť na svetlo (fotofóbia) a bolesť očí. Zápal očného viečka (blefaritída) je menej častým vedľajším účinkom (môže sa týkať 1 používateľa zo 100).

Ďalšie časté nežiaduce účinky

- Znížené množstvo krvných doštičiek (trombocytopenia) a bielych krviniek (leukopenia), znížené množstvo určitého typu bielych krviniek (granulocytopenia).

Ďalšie menej časté nežiaduce účinky

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza),
- svrbenie (pruritus), zápal kože (exfoliatívna dermatitída), vyrážka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Orfadin

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Tento liek sa môže uchovávať 2 mesiace (2 mg kapsuly) alebo 3 mesiace (5 mg, 10 mg a 20 mg kapsuly) pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, potom sa však liek musí zlikvidovať.

Nezabudnite označiť na fľaške dátum premiestnenia mimo chladničky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Orfadin obsahuje

- Liečivo je nitizinón.
Orfadin 2 mg: Každá kapsula obsahuje 2 mg nitizinónu.
Orfadin 5 mg: Každá kapsula obsahuje 5 mg nitizinónu.
Orfadin 10 mg: Každá kapsula obsahuje 10 mg nitizinónu.
Orfadin 20 mg: Každá kapsula obsahuje 20 mg nitizinónu.

- Ďalšie zložky:
Obsah kapsuly:
predželatinovaný kukuričný škrob
Obal kapsuly:
želatína a oxid titaničitý (E 171)
Potlač:
čierny oxid železitý (E 172)
šelak
propylénglykol
hydroxid amónny

Ako vyzerá Orfadin a obsah balenia

Kapsuly sú biele, matné, tvrdé kapsuly vyrobené so želatíny s nápisom „NTBC“ a silou „2 mg“, „5 mg“, „10 mg“ alebo „20 mg“ čiernej farby. Kapsula obsahuje biely až šedobiely prášok.

Kapsuly sú zabalené v plastových fľašiach s poistnými uzávermi. Každá fľaša obsahuje 60 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Orfadin 4 mg/ml perorálna suspenzia nitizinón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Orfadin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orfadin
3. Ako užívať Orfadin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orfadin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Orfadin a na čo sa používa

Aktívnou zložkou lieku Orfadin je nitizinón. Tento liek sa používa na liečbu zriedkavého ochorenia s názvom hereditárna tyrozinémia typu 1 u dospelých, dospievajúcich a detí (v každom veku).

Pri tomto ochorení vaše telo nie je schopné úplne odbúrať aminokyselinu tyrozín (aminokyseliny sú stavebnými jednotkami našich bielkovín), čím dochádza k tvorbe škodlivých látok. Tieto látky sa ukladajú v tele. Orfadin blokuje odbúravanie tyrozínu a škodlivé látky sa netvorja.

Počas užívania tohto lieku musíte dodržiavať špeciálnu diétu, pretože tyrozín zostáva vo vašom tele. Táto špeciálna diéta je založená na nízkom obsahu tyrozínu a fenylalanínu (ďalšia aminokyselina).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orfadin

Neužívajte Orfadin

- ak ste alergický na nitizinón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (pozri časť 6).

Počas užívania tohto lieku nedojčíte, pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Orfadin, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Pred a pravidelne počas liečby nitizinónom bude očný lekár kontrolovať vaše oči. Ak sa vám začerveniajú oči alebo sa prejavia iné účinky na očiach, okamžite kontaktujte svojho lekára na vyšetrenie očí. Očné poruchy (pozri časť 4) môžu byť príznakom nedostatočného dodržiavania diétnych obmedzení.

Počas liečby vám bude váš lekár pravidelne odoberať vzorky krvi z dôvodu kontroly dostatočnosti liečby a aby sledoval, či sa neprejavili nežiaduce účinky lieku, spôsobujúce poruchy krvi.

Pravidelne sa vám bude vyšetrovať pečeň, pretože toto ochorenie ovplyvňuje pečeň.

Podľa pokynov lekára sa má vyšetrenie opakovať každých 6 mesiacov. Ak si všimnete akékoľvek nežiaduce účinky, odporúča sa tento interval skrátiť.

Iné lieky a Orfadin

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Orfadin môže ovplyvňovať účinok iných liekov, ako sú:

- lieky na epilepsiu (ako napríklad fenytoín),
- lieky proti zrážanlivosti krvi (ako napríklad warfarín).

Užívanie Orfadinu s jedlom

Perorálnu suspenziu sa odporúča užívať s jedlom.

Tehotenstvo a dojčenie

Bezpečnosť užívania tohto lieku v tehotenstve a počas dojčenia nebola overená.

Ak plánujete otehotnieť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak ste otehotneli, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak užívate tento liek, nedejčíte, pozri časť „Neužívajte Orfadin“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však spozorujete nežiaduce účinky ovplyvnenia vášho zraku, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým vaše videnie nebude znova normálne (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Orfadin obsahuje sodík, glycerol a benzoát sodný

Tento liek obsahuje 0,7 mg (0,03 mmol) sodíka na ml.

Dávka 20 ml perorálnej suspenzie (10 g glycerolu) alebo viac môže spôsobiť bolesť hlavy, žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Benzoát sodný môže zhoršovať žltáčku (zožltnutie kože a očí) u nedonosených a riadne donosených novorodencov so žltáčkou a môže spôsobiť jadrový ikterus (poškodenie mozgu spôsobené usadeninami bilirubínu v mozgovom tkanive). V krvi novorodencov sa bude dôkladne monitorovať hladina bilirubínu (látka spôsobujúca pri vysokých hladinách zožltnutie kože). Ak sú hladiny značne vyššie, než majú byť, najmä u predčasne narodených detí s rizikovými faktormi ako acidóza (príliš nízke pH krvi) a nízka hladina albumínu (proteín v krvi), zväži sa liečba kapsulami Orfadinu namiesto perorálnej suspenzie, až kým sa neobnovia normálne plazmatické hladiny bilirubínu.

3. Ako užívať Orfadin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dôkladne dodržiavajte pokyny na prípravu a podanie dávky uvedené nižšie, aby sa zaručilo podanie správnej dávky.

Liečbu týmto liekom má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s týmto ochorením (hereditárna tyrozinémia typu 1).

Odporúčaná celková denná dávka je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná perorálne (ústami). Váš lekár vám dávku individuálne prispôbí.

Odporúča sa podávať dávku jedenkrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg sa však v tejto populácii pacientov odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do dvoch denných dávok.

Perorálna suspenzia sa užíva pomocou perorálnej striekačky priamo ústami bez zriedenia.

Orfadin sa nesmie podávať injekčne. Na striekačku nenasadzujte ihlu.

Ako pripraviť dávku na podanie

Dávka, ktorú vám predpíše lekár, má byť uvedená v **ml suspenzie**, a nie v mg. Je to preto, že perorálna striekačka, ktorá sa používa na natiehanie správnej dávky z fľaše, je označená v ml. **Ak je váš predpis uvedený v mg, obráťte sa na lekárnik alebo lekára a požiadajte ho o pomoc.**

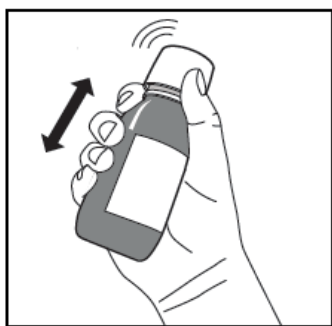
Balenie obsahuje fľašu lieku s uzáverom, adaptér fľaše a tri perorálne striekačky (1 ml, 3 ml a 5 ml). Vždy používajte perorálne striekačky, ktoré sa dodávajú na užívanie lieku.

- 1 ml perorálna striekačka (najmenšia perorálna striekačka) je označená od 0,1 ml do 1 ml s krokom 0,01 ml. Používa sa na odmeranie dávky maximálne 1 ml.
- 3 ml perorálna striekačka (stredná perorálna striekačka) je označená od 1 ml do 3 ml s krokom 0,1 ml. Používa sa na odmeranie dávky od 1 ml do 3 ml.
- 5 ml perorálna striekačka (najväčšia perorálna striekačka) je označená od 1 ml do 5 ml s krokom 0,2 ml. Používa sa na odmeranie dávky viac ako 3 ml.

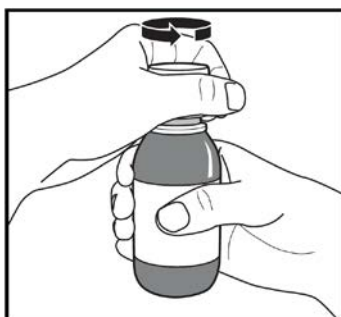
Pri užívaní lieku je dôležité používať správnu perorálnu striekačku. Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám poradia, ktorú perorálnu striekačku máte používať v závislosti od dávky, ktorá vám je predpísaná.

Ako pripraviť novú fľašu lieku na prvé použitie:

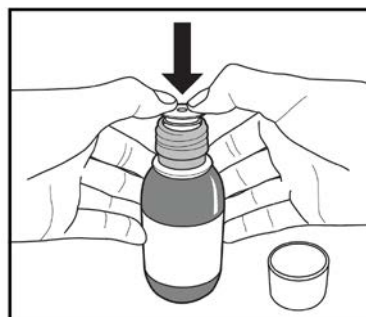
Pred užitím prvej dávky je potrebné fľašu intenzívne pretrepať, pretože po dlhom uchovávaní čiastočky vytvoria naspodku fľaše pevnú hmotu. Dodržiavajte pokyny uvedené nižšie:



Obrázok A.



Obrázok B.



Obrázok C.

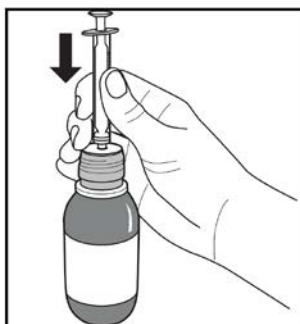
1. Vyberte fľašu z chladničky. Na štítku na fľaši uveďte dátum, kedy bola fľaša vybratá z chladničky.
2. Intenzívne pretrepávajte **fľašu minimálne 20 sekúnd**, až kým sa pevná hmotu v dolnej časti fľaše úplne nerozpustí (obrázok A).
3. Otvorte detský bezpečnostný uzáver so závitom tak, že ho silne zatlačíte nadol a otočíte proti smeru hodinových ručičiek (obrázok B).
4. Položte otvorenú fľašu vo zvislej polohe na stôl. Zatlačte plastový adaptér pevne do hrdla fľaše tak ďaleko, ako môžete (obrázok C) a zatvorte fľašu detským bezpečnostným uzáverom so závitom.

Ďalšie pokyny o dávkovaní si prečítajte v nasledujúcich pokynoch: „Ako pripraviť dávku lieku“.

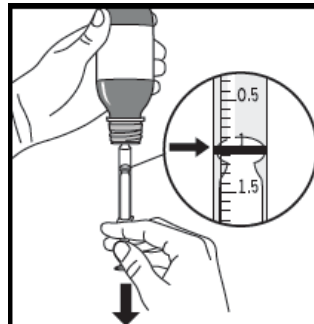
Ako pripraviť dávku lieku



Obrázok D.



Obrázok E.



Obrázok F.

1. Intenzívne pretrepávajte fľašu **minimálne 5 sekúnd** (obrázok D).
2. Potom okamžite otvorte fľašu otvorením detského bezpečnostného uzáveru so závitom.
3. Zatlačte piest do vnútra perorálnej striekačky úplne nadol.
4. Fľašu držte vo zvislej polohe a vložte perorálnu striekačku pevne do otvoru na vrchnej strane fľaše (obrázok E).
5. Opatrne otočte fľašu hore dnom so zasunutou perorálnou striekačkou (obrázok F).
6. Na natiiahnutie predpísanej dávky (ml) potiahnite piest **pomaly** nadol, až kým horný okraj čierneho krúžka nebude presne na úrovni s čiarou označujúcou dávku (obrázok F). Ak si vo vnútri naplnenej perorálnej striekačky všimnete akékoľvek vzduchové bubliny, zatlačte piest naspäť, kým nevytlačíte vzduchové bubliny. Potom potiahnite piest znovu nadol, až kým horný okraj čierneho kruhu nebude presne zarovnaný s čiarou označujúcou dávku.
7. Znovu otočte fľašu do zvislej polohy. Vytiahnite perorálnu striekačku jemným otáčaním z fľaše.
8. Dávka sa má podať do úst okamžite (bez zriedenia), aby ste zabránili zasušeniu v perorálnej striekačke. Perorálna striekačka sa musí vyprázdňovať **pomaly**, aby mohol pacient prehĺtať. Pri rýchlom vytlačení lieku sa môže dusiť.
9. Okamžite po požití vráťte späť detský bezpečnostný uzáver so závitom.
10. Fľašu možno uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Čistenie:

Perorálnu striekačku **okamžite** umyte vodou. Oddeľte valec a piest a obidva opláchnite vodou. Vytraste zvyšnú vodu a nechajte perorálnu striekačku rozobratú, aby uschla, kým ju znovu zložíte na ďalšie dávkovanie.

Ak užijete viac Orfadinu ako máte

Ak ste tohto lieku užili viac, ako ste mali, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Orfadin

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Orfadin

Ak máte dojem, že liek neúčinkuje správne, poraďte sa so svojím lekárom. Bez konzultácie s lekárom nemeňte dávku ani neprestávajte s liečbou.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak si všimnete akékoľvek nežiaduce účinky v súvislosti s očami, okamžite sa dohodnite so svojím lekárom na vyšetrení očí. Liečba nitizinómom vedie k zvýšeným hladinám tyrozínu v krvi, čo môže

spôsobiť príznaky týkajúce sa očí. Časté nežiaduce účinky (týkajú sa viac ako 1 používateľa z 10) spôsobené vyššími hladinami tyrozinu sú zápal očí (konjunktivitída), zákal a zápal rohovky (keratitída), citlivosť na svetlo (fotofóbia) a bolesť očí. Zápal očného viečka (blefaritída) je menej častým vedľajším účinkom (môže sa týkať 1 používateľa zo 100).

Ďalšie časté nežiaduce účinky

- Znížené množstvo krvných doštičiek (trombocytopenia) a bielych krviniek (leukopenia), znížené množstvo určitého typu bielych krviniek (granulocytopenia).

Ďalšie menej časté nežiaduce účinky

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza),
- svrbenie (pruritus), zápal kože (exfoliatívna dermatitída), vyrážka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Orfadin

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte vo zvislej polohe.

Po prvom otvorení sa tento liek môže uchovávať počas 2 mesiacov pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, potom však liek musí byť zlikvidovaný.

Nezabudnite označiť na fľaške dátum premiestnenia mimo chladničky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Orfadin obsahuje

- Liečivo je: nitizinón. Jeden ml obsahuje 4 mg nitizinónu.
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylmetylcelulóza, glycerol (pozri časť 2), polysorbát 80, benzoát sodný (E211) (pozri časť 2), monohydrát kyseliny citrónovej, citrát sodný (pozri časť 2), jahodová príchuť (umelá) a čistená voda.

Ako vyzerá Orfadin a obsah balenia

Perorálna suspenzia je biela, hustejšia, nepriesvitná suspenzia. Pred pretrepaním fľaše môže vyzeráť ako pevná hmota na spodku fľaše a mierne opalizujúca tekutina.

Dodáva sa v 100 ml hnedých fľašiach s bielym detským bezpečnostným uzáverom so závitom. Jedna fľaša obsahuje 90 ml suspenzie.

Jedno balenie obsahuje jednu fľašu, jeden adaptér fľaše a tri perorálne striekačky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.