

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Orfadin 2 mg trde kapsule
Orfadin 5 mg trde kapsule
Orfadin 10 mg trde kapsule
Orfadin 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 2 mg nitizinona.
Ena kapsula vsebuje 5 mg nitizinona.
Ena kapsula vsebuje 10 mg nitizinona.
Ena kapsula vsebuje 20 mg nitizinona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule (6 x 16 mm) motno bele barve s črnim vtisom »NTBC 2mg« na telesu kapsule.
Kapsule (6 x 16 mm) motno bele barve s črnim vtisom »NTBC 5mg« na telesu kapsule.
Kapsule (6 x 16 mm) motno bele barve s črnim vtisom »NTBC 10mg« na telesu kapsule.
Kapsule (6 x 16 mm) motno bele barve s črnim vtisom »NTBC 20mg« na telesu kapsule.
Kapsula vsebuje bel do belkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov (vseh starosti) s potrjeno diagnozo dedne tirozinemije tipa 1 (HT-1 – »hereditary tyrosinemia type 1«), ki so hkrati na dieti z nizko vsebnostjo tirozina in fenilalanina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z nitizinonom mora začeti in nadzorovati zdravnik, usposobljen za zdravljenje bolnikov s HT-1.

Odmerjanje

Zdravljenje vseh genotipov bolezni je treba začeti čim prej, da se poveča možnost preživetja in se preprečijo zapleti, kot so odpoved jeter, rak na jetrih in bolezni ledvic. Poleg zdravljenja z nitizinonom je potrebna dieta z nizko vsebnostjo fenilalanina in tirozina, pri čemer je treba nadzorovati aminokislino v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Priporočeni začetni dnevni odmerek za otroke in odrasle je 1 mg/kg telesne mase, ki se jemlje peroralno. Odmerek nitizinona je treba prilagoditi posamezniku. Priporočljivo je dajanje odmerka enkrat dnevno. Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Prilagoditev odmerka

Med rednim nadzorovanjem je treba spremljati sukcinilaceton v urinu, teste delovanja jeter in raven alfa-fetoproteina (glejte poglavje 4.4). Če en mesec po začetku zdravljenja z nitizinonom v urinu še vedno zasledite sukcinilaceton, je treba odmerek nitizinona povečati na 1,5 mg/kg telesne mase na

dan. Na podlagi ocene biokemičnih parametrov bo morda potreben odmerek 2 mg/kg telesne mase na dan. To je za vse bolnike največji dovoljeni odmerek.

V primeru ugodne biokemične reakcije je treba odmerek prilagoditi le v skladu s povečanjem telesne mase.

Poleg zgoraj navedenih testov bo med začetkom zdravljenja, pri prehodu z dajanja dvakrat na dan na dajanje enkrat na dan ali v primeru poslabšanja morda treba podrobneje spremljati vse razpoložljive biokemične parametre (npr. sukcinilaceton v plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) v urinu in delovanje eritrocitne porfobilinogen-sintaze (PBG)).

Posebne skupine bolnikov

Za starejše bolnike ali bolnike z ledvično ali jetrno okvaro ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek v mg/kg telesne mase je enak za otroke in odrasle.

Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Način uporabe

Kapsula se lahko odpre, vsebina pa se tik pred zaužitjem raztopi v manjši količini vode ali predpisani dieti.

Zdravilo Orfadin je na voljo tudi kot 4 mg/ml peroralna suspenzija za pediatrične bolnike, ki imajo težave pri požiranju kapsul.

Če se zdravljenje z nitizinom začne ob hrani, se priporoča, da se to vzdržuje rutinsko, glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Matere, ki jemljejo nitizinon, ne smejo dojiti (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nadziranje ravni tirozina v plazmi

Pred začetkom zdravljenja z nitizinom in nato redno, a vsaj enkrat na leto, je priporočljivo opraviti pregled oči s špransko svetilko. Če se pri bolniku med zdravljenjem z nitizinom pojavijo motnje vida, mora nemudoma na okulistični pregled. Zdravnik mora ugotoviti, ali se bolnik drži dietnega režima, in izmeriti koncentracijo tirozina v plazmi. Če raven tirozina v plazmi presega 500 mikromolov/l, je treba z dieto še bolj zmanjšati vnos tirozina in fenilalanina. Koncentracije tirozina v plazmi ni priporočljivo zniževati z zmanjšanjem ali prekinitvijo dajanja nitizinona, ker lahko presnovna motnja poslabša bolnikovo klinično stanje.

Spremljanje jeter

Delovanje jeter je treba redno spremljati s testi delovanja jeter in slikanjem. Priporočljivo je tudi spremljanje koncentracij alfa-fetoproteina v serumu. Povečanje koncentracije alfa-fetoproteina je lahko znak neustreznega zdravljenja. Pri bolnikih s povečanim alfa-fetoproteinom ali znaki vozlov na jetrih je treba oceniti možnost, da na jetrih nastane maligna tvorba.

Spremljanje trombocitov in belih krvnih celic

Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in belih krvnih celic, ker so med kliničnim ocenjevanjem opazili nekaj primerov reverzibilne trombocitopenije in levkopenije.

Kontrolni pregledi naj bod izvedeni vsakih 6 mesecev, krajši razmiki med posameznimi obiski so priporočljivi v primeru neželenih dogodkov.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Nitizinin je zmerni zaviralec encima CYP 2C9. Zdravljenje z nitizinonom zato lahko povzroči zvišane plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP 2C9. Bolnike, zdravljenega z nitizinonom, ki se sočasno zdravijo z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo preko encima CYP 2C9, kot sta varfarin in fenitoin, je treba skrbno spremljati. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka sočasno dajanih zdravil (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nitizinin se *in vitro* presnavlja z encimom CYP 3A4, zato bo v primeru dajanja nitizinona skupaj z inhibitorji ali induktorji tega encima morda treba prilagoditi odmere.

Klinična študija medsebojnega delovanja z nitizinonom 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja je pokazala, da je nitizinin zmerni zaviralec encima CYP 2C9 (2,3-kratno zvišanje AUC tolbutamida), zato lahko zdravljenje z nitizinonom povzroči zvišane plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP 2C9 (glejte poglavje 4.4).

Nitizinin je šibek induktor encima CYP 2E1 (znižanje AUC klorzoksazona za 30 %) in šibek zaviralec OAT1 in OAT3 (1,7-kratno zvišanje AUC furosemda), medtem ko nitizinin ni zaviral encima CYP 2D6 (glejte poglavje 5.2).

Formalnih študij interakcij zdravila Orfadin trde kapsule s hrano niso opravili, vendar so med zbiranjem podatkov o učinkovitosti in varnosti nitizinon dajali skupaj s hrano. Če se zdravljenje z nitizinonom z zdravilom Orfadin trde kapsule začne ob hrani, se priporoča, da se to vzdržuje rutinsko, glejte poglavje 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi nitizinona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Orfadin ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z nitizinonom.

Dojenje

Ni znano, ali se nitizinin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale neželene poporodne učinke zaradi izpostavljenosti nitizinonu v mleku. Matere, ki jemljejo Orfadin, ne smejo dojiti, ker tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Podatkov o vplivu nitizinona na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Orfadin ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki na oči (glejte poglavje 4.8) lahko vplivajo na vid. Če je prizadet vid, naj bolnik ne vozi in ne upravlja strojev, dokler neželen učinek ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nitizinin s svojim načinom delovanja povečuje ravni tirozina pri vseh bolnikih, zdravljenih z nitizinonom. Neželeni učinki, povezani z očmi, kot so konjunktivitis, motnjava roženice, keratitis, fotofobija in bolečine v očeh, povezane s povečanimi ravnmi tirozina, so zato pogosti. Drugi pogosti

neželeni učinki vključujejo trombocitopenijo, levkopenijo in granulocitopenijo. Eksfoliativni dermatitis se lahko pojavi občasno.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj in so razvrščene na podlagi organskih sistemov in absolutne pogostnosti, temeljijo na podatkih iz kliničnega preskušanja in uporabe v obdobju trženja. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redki, $<1/10.000$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	trombocitopenija, levkopenija, granulocitopenija
	Občasni	levkocitoza
Očesne bolezni	Pogosti	konjunktivitis, motnjava roženice, keratitis, fotofobija, bolečine v očeh
	Občasni	blefaritis
Bolezni kože in podkožja	Občasni	eksfoliativni dermatitis, kožni izpuščaji, pruritus
Preiskave	Zelo pogosti	povečane ravni tirozina

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravljenje z nitizinsonom vodi v zvišane ravni tirozina. Povečane ravni tirozina so povezane z neželenimi učinki, povezanimi z očmi, kot so motnjava roženice in hiperkeratozne lezije. Omejitev tirozina in fenilalanina v dieti bi morala omejiti toksičnost, ki je povezana s tem tipom tirozinemije z zniževanjem ravni tirozina (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bila granulocitopenija le občasno težka ($<0,5 \times 10^9/l$) in ni bila povezana z okužbami. Neželeni učinki, ki vplivajo na organske sisteme v skupini bolezni krvi in limfatičnega sistema, so pri nadaljnjem zdravljenju z nitizinsonom izvenili.

Pediatrična populacija

Varnostni profil v glavnem temelji na pediatričnih bolnikih, ker je treba zdravljenje z nitizinsonom začeti takoj, ko je ugotovljena diagnoza dedne tirozinemije tipa 1 (HT-1). Iz kliničnih študij in iz podatkov v obdobju trženja zdravila se pri nobeni indikaciji ne pokaže različen varnostni profil pri različnih podskupinah pediatričnih bolnikov ali drugačen varnostni profil glede na odrasle bolnike.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri osebah, ki imajo normalno dieto brez omejitve tirozina in fenilalanina in pomotoma zaužijejo nitizinson, se bo raven tirozina povečala. Povečane ravni tirozina so povezane s toksičnim učinkom na oči, kožo in živčevje. Zmanjšanje količine tirozina in fenilalanina v dieti bi morale zmanjšati toksičnosti, povezane s to vrsto tirozinemije. Ni podatkov o specifičnosti zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16A X04.

Mehanizem delovanja

Biokemična motnja pri dedni tirozinemiji tipa 1 (HT-1) je pomanjkanje fumarilacetoacetat-hidrolaze, ki je končni encim v katabolni poti tirozina. Nitizanon je kompetitivni inhibitor encima 4-hidroksifenilpiruvat-dioksigenaze, ki v katabolni poti tirozina katalizira stopnjo pred fumarilacetoacetat-hidrolazo. Pri inhibiciji normalnega katabolizma tirozina pri bolnikih, ki imajo HT-1, nitizanon prepreči akumulacijo toksičnih intermediatov, kot sta maleilacetoacetat in fumarilacetoacetat. Pri bolnikih s HT-1 se ta intermedijata pretvorita v toksična presnovka sukcinilaceton in sukcinilacetoacetat. Sukcinilaceton zavira proces sinteze porfirina in povzroča akumulacijo 5-aminolevulinata.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z nitizanonom omogoča, da se vzpostavi normalna presnova porfirina z normalnim delovanjem eritrocitne porfobilinogen-sintaze in 5-aminolevulinatom v urinu, da se zmanjša izločanje sukcinilacetonu z urinom, poveča koncentracija tirozina v plazmi in tudi odvajanje fenola z urinom. Razpoložljivi podatki klinične študije so pokazali, da se je sukcinilaceton v urinu pri več kot 90 % bolnikov normaliziral v prvem tednu zdravljenja. Pri ustrezno prilagojenem odmerku nitizazona se v urinu ali plazmi sukcinilaceton ne bi smel pojavljati.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična študija je bila odprta in nenadzorovana. Pogostnost odmerjanja v študiji je bila dvakrat dnevno. Verjetnosti preživetja po 2, 4 in 6 letih zdravljenja z nitizanonom so povzete v spodnji preglednici.

Študija NTBC (N=250)			
Starost na začetku zdravljenja	2 leti	4 leta	6 let
≤ 2 meseca	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mesecev	93 %	93 %	93 %
> 6 mesecev	96 %	95 %	95 %
celokupna	94 %	94 %	94 %

Podatki iz študije, uporabljeni kot pretekle kontrolne vrednosti (van Spronsen et al., 1994), so pokazali naslednjo verjetnost preživetja.

Starost pri pojavu simptomov	1 leto	2 leti
< 2 meseca	38 %	29 %
> 2-6 mesecev	74 %	74 %
> 6 mesecev	96 %	96 %

Poleg tega so odkrili, da zdravljenje z nitizanonom, v primerjavi s podatki o zdravljenju zgolj s predpisano dieto, zmanjšuje tveganje za razvoj hepatocelularnega karcinoma (HCK). Odkrili so, da je zgodnji začetek zdravljenja še bolj zmanjšal tveganje za razvoj hepatocelularnega karcinoma.

2-, 4- in 6-letna verjetnost, da se HCK med zdravljenjem z nitizinom ne bo pojavil pri bolnikih, starih 24 mesecev ali manj na začetku zdravljenja, in pri bolnikih, starih več kot 24 mesecev na začetku zdravljenja, je prikazana v naslednji preglednici:

Študija NTBC (N=250)							
	Število bolnikov				Verjetnost za nepojav HCK (95 % interval zaupanja) po		
	na začetku	po 2 letih	po 4 letih	po 6 letih	2 letih	4 letih	6 letih
Vsi bolnikov	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Začetna starost ≤ 24 mesecev	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Začetna starost > 24 mesecev	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V mednarodni študiji pri bolnikih s HT-1 o zdravljenju zgolj s predpisano dieto so ugotovili, da je bila diagnoza HCK postavljena pri 18 % vseh bolnikov, starih 2 leti in več.

Študija za oceno PK ter učinkovitosti in varnosti enkrat dnevnega odmerjanja v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem je bila opravljena pri 19 bolnikih s HT-1. Klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih ali drugih ocenah varnosti med odmerjanjem enkrat na dan in odmerjanjem dvakrat na dan ni bilo. Ob koncu obdobja zdravljenja enkrat na dan ni imel noben bolnik merljivih ravni sukcinilacetona (SA). Študija kaže, da je enkrat dnevno jemanje varno in učinkovito pri bolnikih vseh starosti. Vendar pa so podatki pri bolnikih s telesno maso < 20 kg omejeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Formalnih študij absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja nitizinona niso izvedli. Pri desetih zdravih moških prostovoljcih je bil končni razpolovni čas (mediana) nitizinona v plazmi, po zaužitju enega odmerka kapsul nitizinona (1 mg/kg telesne mase), 54 ur (od 39 do 86 ur). Populacijske farmakokinetične analize so bile izvedene na skupini 207 bolnikov s HT-1. Očistek zdravila je bil 0,0956 l/kg telesne mase na dan, razpolovni čas pa 52,1 ure.

Študije *in vitro*, pri katerih so uporabili človeške mikrosome jeter in s cDNA izražene encime P450, so pokazale omejeno presnovo preko encima CYP3A4.

Klinična študija medsebojnega delovanja z nitizinom 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja je pokazala, da je nitizinon povzročil 2,3-kratno zvišanje AUC_{∞} substrata CYP 2C9 tolbutamida, ki kaže na zmerno zaviranje encima CYP 2C9. Nitizinon je povzročil znižanje AUC_{∞} klorzoksazona za približno 30 %, ki kaže na šibko indukcijo encima CYP 2E1. Nitizinon ne zavira encima CYP 2D6, ker dajanje nitizinona ni vplivalo na AUC_{∞} metoprolola. AUC_{∞} furosemida se je zvišala za 1,7-krat, kar kaže na šibko zaviranje OAT1/OAT3 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da nitizinon ne bi smel zavirati presnove, ki deluje preko encimov CYP 1A2, 2C19 ali 3A4, ali inducirati encimov CYP 1A2, 2B6 ali 3A4/5. Ni pričakovati, da bi nitizinon zaviral transport, ki deluje preko P-gp, BCRP ali OCT2. Ni pričakovati, da bi koncentracija nitizinona v plazmi, dosežena v kliničnem okolju, zavirala transport, ki deluje preko OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nitizinin je pri kliničnih odmerkih pokazal znake embriofetalne toksičnosti pri miših in kuncih. Pri kuncih je pri odmerkih, večjih od 2,5-kratnega največjega priporočenega odmerka za človeka (2 mg/kg/dan), povzročil od odmerka odvisno povečanje pogostosti malformacij (umbilikalne hernije in gastroshize).

Študije o pre- in postnatalnem razvoju pri miših so pokazale statistično značilno zmanjšano preživetje mladičev, izpostavljenih 125-krat večjim odmerkom, in zmanjšanje rasti mladičev po odstavitvi pri 25-krat večjih odmerkih v primerjavi z največjim priporočenim odmerkom za človeka. Trend negativnega učinka na preživetje mladičev se začne pri odmerku 5 mg/kg/dan. Pri podganah se je izpostavljenost prek mleka pokazala v zmanjšani povprečni telesni masi mladiča in lezijah roženice.

Pri študijah in vitro niso opazili mutagenosti, temveč le rahlo klastogeno aktivnost. In vivo ni bilo znakov genotoksičnosti (test mikronukleusa pri miših in test nenačrtovane sinteze DNK pri miših). V 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgenskih miših (TgrasH2) nitizinin ni pokazal kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

predgeliran (koruzni) škrob

Ovojnica kapsule

želatina

titanov dioksid (E 171)

Tiskarsko črnilo

črn železov oksid (E 172),

šelak,

propilenglikol,

amonijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Med rokom uporabnosti lahko bolnik shranjuje kapsule pri temperaturi do 25 °C le 2 meseca (2 mg kapsule) ali 3 mesece (5 mg, 10 mg in 20 mg kapsule), potem pa jih mora zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE z zaščitno zaporko iz LDPE, ki vsebuje 60 kapsul.
Eno pakiranje vsebuje 1 platenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. februar 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 19. januar 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Orfadin 4 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 4 mg nitizinona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml vsebuje:

natrij 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerol 500 mg

natrijev benzoat 1 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Bela, rahlo viskozna motna suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov (vseh starosti) s potrjeno diagnozo dedne tirozinemije tipa 1 (HT-1 – »hereditary tyrosinemia type 1«), ki so hkrati na dieti z nizko vsebnostjo tirozina in fenilalanina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z nitizinonom mora začeti in nadzorovati zdravnik, usposobljen za zdravljenje bolnikov s HT-1.

Odmerjanje

Zdravljenje vseh genotipov bolezni je treba začeti čim prej, da se poveča možnost preživetja in se preprečijo zapleti, kot so odpoved jeter, rak na jetrih in bolezni ledvic. Poleg zdravljenja z nitizinonom je potrebna dieta z nizko vsebnostjo fenilalanina in tirozina, pri čemer je treba nadzorovati aminokislino v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Priporočeni začetni dnevni odmerek za otroke in odrasle je 1 mg/kg telesne mase, ki se jemlje peroralno. Odmerek nitizinona je treba prilagoditi posamezniku. Priporočljivo je dajanje odmerka enkrat dnevno. Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Prilagoditev odmerka

Med rednim nadzorovanjem je treba spremljati sukcinilaceton v urinu, teste delovanja jeter in raven alfa-fetoproteina (glejte poglavje 4.4). Če en mesec po začetku zdravljenja z nitizinonom v urinu še vedno zasledite sukcinilaceton, je treba odmerek nitizinona povečati na 1,5 mg/kg telesne mase na dan. Na podlagi ocene biokemičnih parametrov bo morda potreben odmerek 2 mg/kg telesne mase na dan. To je za vse bolnike največji dovoljeni odmerek.

V primeru ugodne biokemične reakcije je treba odmerek prilagoditi le v skladu s povečanjem telesne mase.

Poleg zgoraj navedenih testov bo med začetkom zdravljenja, pri prehodu z dajanja dvakrat na dan na dajanje enkrat na dan ali v primeru poslabšanja morda treba podrobneje spremljati vse razpoložljive biokemične parametre (npr. sukcinilaceton v plazmi, 5-aminolevulinat (ALA) v urinu in delovanje eritrocitne porfobilinogen-sintaze (PBG).

Posebne skupine bolnikov

Za starejše bolnike ali bolnike z ledvično ali jetrno okvaro ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek v mg/kg telesne mase je enak za otroke in odrasle.

Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Način uporabe

Suspenzija se daje bolniku v usta z brizgo za peroralno dajanje brez redčenja. V pakiranju so priložene 1 ml, 3 ml in 5 ml brizge za peroralno dajanje za merjenje odmerka v ml v skladu s predpisanim odmerjanjem. Brizge za peroralno dajanje so graduirane v stopnjah po 0,01 ml, 0,1 ml in 0,2 ml. Spodnja preglednica prikazuje pretvorbo odmerka (mg/ml) za tri velikosti brizg za peroralno dajanje.

Preglednice za pretvorbo odmerka za tri velikosti brizg za peroralno dajanje:

1-ml brizga za peroralno dajanje (graduira na po 0,01 ml)	Odmerek zdravila Orfadin	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44
	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

3-ml brizga za peroraln o dajanje (graduira na po 0,1 ml)	Odmerek zdravila 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

5-ml brizga za peroralno dajanje (graduira na po 0,2 ml)	Odmerek zdravila 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

Pomembna informacija o navodilih za uporabo:

Pred vsako uporabo je potrebna redisperzija z močnim stresanjem. Pred redisperzijo ima lahko zdravilo obliko trdne pogače z blago motnim supernatantom. Odmerek je treba izvleči in dati takoj po redisperziji. Pomembno je, da se točno upošteva navodila, dana v poglavju 6.6, za pripravo in dajanje odmerka, da se zagotovi natančnost odmerjanja.

Priporoča se, da zdravstveni delavec svetuje bolniku ali negovalcu, kako uporabljati brizge za peroralno dajanje, da se zagotovi dajanje pravilne količine, in da je recept v mililitrih.

Zdravilo Orfadin je na voljo tudi v obliki 2 mg, 5 mg, 10 mg in 20 mg kapsul, če je to za bolnika bolj ustrezno.

Priporočljivo je, da se peroralna suspenzija jemlje s hrano, glejte poglavje 4.5.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Na brizgo za peroralno dajanje ne smejo biti pritrjene igle, intravenski infuzijski sistemi ali katere koli druge naprave za parenteralno dajanje.

Zdravilo Orfadin je samo za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Matere, ki jemljejo nitizinon, ne smejo dojiti (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nadziranje ravni tirozina v plazmi

Pred začetkom zdravljenja z nitizinonom in nato redno, a vsaj enkrat na leto, je priporočljivo opraviti pregled oči s špransko svetilko. Če se pri bolniku med zdravljenjem z nitizinonom pojavijo motnje vida, mora nemudoma na okulistični pregled. Zdravnik mora ugotoviti, ali se bolnik drži dietnega režima, in izmeriti koncentracijo tirozina v plazmi. Če raven tirozina v plazmi presega 500 mikromolov/l, je treba z dieto še bolj zmanjšati vnos tirozina in fenilalanina. Koncentracije tirozina v plazmi ni priporočljivo zniževati z zmanjšanjem ali prekinitvijo dajanja nitizinona, ker lahko presnovna motnja poslabša bolnikovo klinično stanje.

Spremljanje jeter

Delovanje jeter je treba redno spremljati s testi delovanja jeter in slikanjem. Priporočljivo je tudi spremljanje koncentracij alfa-fetoproteina v serumu. Povečanje koncentracije alfa-fetoproteina je lahko znak neustreznega zdravljenja. Pri bolnikih s povečanim alfa-fetoproteinom ali znaki vozlov na jetrih je treba oceniti možnost, da na jetrih nastane maligna tvorba.

Spremljanje trombocitov in belih krvnih celic

Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in belih krvnih celic, ker so med kliničnim ocenjevanjem opazili nekaj primerov reverzibilne trombocitopenije in levkopenije.

Kontrolni pregledi naj bod izvedeni vsakih 6 mesecev, krajši razmiki med posameznimi obiski so priporočljivi v primeru neželenih dogodkov.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Nitizinon je zmerni zaviralec encima CYP 2C9. Zdravljenje z nitizinonom zato lahko povzroči zvišane plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP 2C9. Bolnike, zdravljene z nitizinonom, ki se sočasno zdravijo z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo preko encima CYP 2C9, kot sta varfarin in fenitoin, je treba skrbno spremljati. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka sočasno dajanih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Glicerol

En ml vsebuje 500 mg. Odmerek 20 ml peroralne suspenzije (10 g glicerola) ali več lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

Natrij

En ml vsebuje 0,7 mg (0,03 mmol).

Natrijev benzoat

En ml vsebuje 1 mg. Povečanje bilirubina po spodrinjenju iz albumina, ki ga povzročijo benzojska kislina in njene soli, lahko poveča zlatenico pri nedonošenčkih in donošenih novorojenčkih z zlatenico in se razvije v kernikterus (nekonjugirane usedline bilirubina v možganskem tkivu). Pri novorojenih bolnikih je zato zelo pomembno natančno spremljanje ravni bilirubina v plazmi. Ravni bilirubina je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja: pri znatno povečanih ravneh bilirubina v plazmi, zlasti pri bolnikih nedonošenčkih z dejavniki tveganja, kot sta acidoza in nizka raven albumina, je treba razmisliti o zdravljenju z ustrezno odmerjenim delom kapsule zdravila Orfadin namesto peroralne suspenzije, dokler se ravni nekonjugiranega bilirubina v plazmi ne normalizirajo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nitizinin se *in vitro* presnavlja z encimom CYP 3A4, zato bo v primeru dajanja nitizinona skupaj z inhibitorji ali induktorji tega encima morda treba prilagoditi odmere.

Klinična študija medsebojnega delovanja z nitizinonom 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja je pokazala, da je nitizinin zmerni zaviralec encima CYP 2C9 (2,3–kratno zvišanje AUC tolbutamida), zato lahko zdravljenje z nitizinonom povzroči zvišane plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP 2C9 (glejte poglavje 4.4).

Nitizinin je šibek induktor encima CYP 2E1 (znižanje AUC klorzoksazona za 30 %) in šibek zaviralec OAT1 in OAT3 (1,7–kratno zvišanje AUC furosemida), medtem ko nitizinin ni zaviral encima CYP 2D6 (glejte poglavje 5.2).

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost peroralne suspenzije nitizinona, vendar jemanje skupaj s hrano zmanjša hitrost absorpcije in posledično povzroči nižje fluktuacije v serumskih koncentracijah znotraj intervala odmerjanja. Zato se priporoča jemanje peroralne suspenzije s hrano, glejte poglavje 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi nitizinona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Orfadin ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z nitizinonom.

Dojenje

Ni znano, ali se nitizinin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale neželene poporodne učinke zaradi izpostavljenosti nitizinonu v mleku. Matere, ki jemljejo Orfadin, ne smejo dojiti, ker tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Podatkov o vplivu nitizinona na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Orfadin ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki na oči (glejte poglavje 4.8) lahko vplivajo na vid. Če je prizadet vid, naj bolnik ne vozi in ne upravlja strojev, dokler neželen učinek ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nitizinin s svojim načinom delovanja povečuje ravni tirozina pri vseh bolnikih, zdravljenih z nitizinonom. Neželeni učinki, povezani z očmi, kot so konjunktivitis, motnjava roženice, keratitis, fotofobija in bolečine v očeh, povezane s povečanimi ravnmi tirozina, so zato pogosti. Drugi pogosti

neželeni učinki vključujejo trombocitopenijo, levkopenijo in granulocitopenijo. Eksfoliativni dermatitis se lahko pojavi občasno.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj in so razvrščene na podlagi organskih sistemov in absolutne pogostnosti, temeljijo na podatkih iz kliničnega preskušanja in uporabe v obdobju trženja. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redki, $<1/10.000$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	trombocitopenija, levkopenija, granulocitopenija
	Občasni	levkocitoza
Očesne bolezni	Pogosti	konjunktivitis, motnjava roženice, keratitis, fotofobija, bolečine v očeh
	Občasni	blefaritis
Bolezni kože in podkožja	Občasni	eksfoliativni dermatitis, kožni izpuščaji, pruritus
Preiskave	Zelo pogosti	povečane ravni tirozina

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravljenje z nitizinsonom vodi v zvišane ravni tirozina. Povečane ravni tirozina so povezane z neželenimi učinki, povezanimi z očmi, kot so motnjava roženice in hiperkeratozne lezije. Omejitev tirozina in fenilalanina v dieti bi morala omejiti toksičnost, ki je povezana s tem tipom tirozinemije z zniževanjem ravni tirozina (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bila granulocitopenija le občasno težka ($<0,5 \times 10^9/l$) in ni bila povezana z okužbami. Neželeni učinki, ki vplivajo na organske sisteme v skupini bolezni krvi in limfatičnega sistema, so pri nadaljnjem zdravljenju z nitizinsonom izveneli.

Pediatrična populacija

Varnostni profil v glavnem temelji na pediatričnih bolnikih, ker je treba zdravljenje z nitizinsonom začeti takoj, ko je ugotovljena diagnoza dedne tirozinemije tipa 1 (HT-1). Iz kliničnih študij in iz podatkov v obdobju trženja zdravila se pri nobeni indikaciji ne pokaže različen varnostni profil pri različnih podskupinah pediatričnih bolnikov ali drugačen varnostni profil glede na odrasle bolnike.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri osebah, ki imajo normalno dieto brez omejitve tirozina in fenilalanina in pomotoma zaužijejo nitizinson, se bo raven tirozina povečala. Povečane ravni tirozina so povezane s toksičnim učinkom na oči, kožo in živčevje. Zmanjšanje količine tirozina in fenilalanina v dieti bi morale zmanjšati toksičnosti, povezane s to vrsto tirozinemije. Ni podatkov o specifičnosti zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za boleznj prebavil in presnove, razna zdravila za boleznj prebavil in presnove, oznaka ATC: A16A X04.

Mehanizem delovanja

Biokemična motnja pri dedni tirozinemiji tipa 1 (HT-1) je pomanjkanje fumarilacetoacetat-hidrolaze, ki je končni encim v katabolni poti tirozina. Nitizinson je kompetitivni inhibitor encima 4-hidroksifenilpiruvat-dioksigenaze, ki v katabolni poti tirozina katalizira stopnjo pred fumarilacetoacetat-hidrolazo. Pri inhibiciji normalnega katabolizma tirozina pri bolnikih, ki imajo HT-1, nitizinson prepreči akumulacijo toksičnih intermediatov, kot sta maleilacetoacetat in fumarilacetoacetat. Pri bolnikih s HT-1 se ta intermedijata pretvorita v toksična presnovka sukcinilaceton in sukcinilacetoacetat. Sukcinilaceton zavira proces sinteze porfirina in povzroča akumulacijo 5-aminolevulinata.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z nitizinsonom omogoča, da se vzpostavi normalna presnova porfirina z normalnim delovanjem eritrocitne porfobilinogen-sintaze in 5-aminolevulinatom v urinu, da se zmanjša izločanje sukcinilacetonu z urinom, poveča koncentracija tirozina v plazmi in tudi odvajanje fenola z urinom. Razpoložljivi podatki klinične študije so pokazali, da se je sukcinilaceton v urinu pri več kot 90 % bolnikov normaliziral v prvem tednu zdravljenja. Pri ustrezno prilagojenem odmerku nitizinsona se v urinu ali plazmi sukcinilaceton ne bi smel pojavljati.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična študija je bila odprta in nenadzorovana. Pogostnost odmerjanja v študiji je bila dvakrat dnevno. Verjetnosti preživetja po 2, 4 in 6 letih zdravljenja z nitizinsonom so povzete v spodnji preglednici.

Študija NTBC (N=250)			
Starost na začetku zdravljenja	2 leti	4 leta	6 let
≤ 2 meseca	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mesecev	93 %	93 %	93 %
> 6 mesecev	96 %	95 %	95 %
celokupna	94 %	94 %	94 %

Podatki iz študije, uporabljeni kot pretekle kontrolne vrednosti (van Spronsen et al., 1994), so pokazali naslednjo verjetnost preživetja.

Starost pri pojavu simptomov	1 leto	2 leti
< 2 meseca	38 %	29 %
> 2-6 mesecev	74 %	74 %
> 6 mesecev	96 %	96 %

Poleg tega so odkrili, da zdravljenje z nitizinsonom, v primerjavi s podatki o zdravljenju zgolj s predpisano dieto, zmanjšuje tveganje za razvoj hepatocelularnega karcinoma (HCK). Odkrili so, da je zgodnji začetek zdravljenja še bolj zmanjšal tveganje za razvoj hepatocelularnega karcinoma.

2-, 4- in 6-letna verjetnost, da se HCK med zdravljenjem z nitizinom ne bo pojavil pri bolnikih, starih 24 mesecev ali manj na začetku zdravljenja, in pri bolnikih, starih več kot 24 mesecev na začetku zdravljenja, je prikazana v naslednji preglednici:

Študija NTBC (N=250)							
	Število bolnikov				Verjetnost za nepojav HCK (95 % interval zaupanja) po		
	na začetku	po 2 letih	po 4 letih	po 6 letih	2 letih	4 letih	6 letih
Vsi bolnikov	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Začetna starost ≤ 24 mesecev	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Začetna starost > 24 mesecev	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V mednarodni študiji pri bolnikih s HT-1 o zdravljenju zgolj s predpisano dieto so ugotovili, da je bila diagnoza HCK postavljena pri 18 % vseh bolnikov, starih 2 leti in več.

Študija za oceno PK ter učinkovitosti in varnosti enkrat dnevnega odmerjanja v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem je bila opravljena pri 19 bolnikih s HT-1. Klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih ali drugih ocenah varnosti med odmerjanjem enkrat na dan in odmerjanjem dvakrat na dan ni bilo. Ob koncu obdobja zdravljenja enkrat na dan ni imel noben bolnik merljivih ravni sukcinilacetona (SA). Študija kaže, da je enkrat dnevno jemanje varno in učinkovito pri bolnikih vseh starosti. Vendar pa so podatki pri bolnikih s telesno maso < 20 kg omejeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Formalnih študij absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja nitizinona niso izvedli. Pri desetih zdravih moških prostovoljcih je bil končni razpolovni čas (mediana) nitizinona v plazmi, po zaužitju enega odmerka kapsul nitizinona (1 mg/kg telesne mase), 54 ur (od 39 do 86 ur). Populacijske farmakokinetične analize so bile izvedene na skupini 207 bolnikov s HT-1. Očistek zdravila je bil 0,0956 l/kg telesne mase na dan, razpolovni čas pa 52,1 ure.

Študije *in vitro*, pri katerih so uporabili človeške mikrosome jeter in s cDNA izražene encime P450, so pokazale omejeno presnovo preko encima CYP3A4.

Klinična študija medsebojnega delovanja z nitizinom 80 mg v stanju dinamičnega ravnovesja je pokazala, da je nitizinon povzročil 2,3-kratno zvišanje AUC_{∞} substrata CYP2C9 tolbutamida, ki kaže na zmerno zaviranje encima CYP2C9. Nitizinon je povzročil znižanje AUC_{∞} klorzoksazona za približno 30 %, ki kaže na šibko indukcijo encima CYP2E1. Nitizinon ne zavira encima CYP2D6, ker dajanje nitizinona ni vplivalo na AUC_{∞} metoprolola. AUC_{∞} furosemida se je zvišala za 1,7-krat, kar kaže na šibko zaviranje OAT1/OAT3 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da nitizinon ne bi smel zavirati presnove, ki deluje preko encimov CYP1A2, CYP2C19 ali CYP3A4, ali inducirati encimov CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4/5. Ni pričakovati, da bi nitizinon zaviral transport, ki deluje preko P-gp, BCRP ali OCT2. Ni pričakovati, da bi koncentracija nitizinona v plazmi, dosežena v kliničnem okolju, zavirala transport, ki deluje preko OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nitizinin je pri kliničnih odmerkih pokazal znake embriofetalne toksičnosti pri miših in kuncih. Pri kuncih je pri odmerkih, večjih od 2,5-kratnega največjega priporočenega odmerka za človeka (2 mg/kg/dan), povzročil od odmerka odvisno povečanje pogostosti malformacij (umbilikalne hernije in gastroshize).

Študije o pre- in postnatalnem razvoju pri miših so pokazale statistično značilno zmanjšano preživetje mladičev, izpostavljenih 125-krat večjim odmerkom, in zmanjšanje rasti mladičev po odstavitvi pri 25-krat večjih odmerkih v primerjavi z največjim priporočenim odmerkom za človeka. Trend negativnega učinka na preživetje mladičev se začne pri odmerku 5 mg/kg/dan. Pri podganah se je izpostavljenost prek mleka pokazala v zmanjšani povprečni telesni masi mladiča in lezijah roženice.

Pri študijah in vitro niso opazili mutagenosti, temveč le rahlo klastogeno aktivnost. In vivo ni bilo znakov genotoksičnosti (test mikronukleusa pri miših in test nenačrtovane sinteze DNK pri miših). V 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgenskih miših (TgrasH2) nitizinin ni pokazal kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Hidroksipropil metilceluloza
Glicerol
Polisorbat 80
Natrijev benzoat (E211)
Citronska kislina monohidrat
Natrijev citrat
Jagodna aroma (umetna)
Prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju je zdravilo fizikalno stabilno 2 meseca pri temperaturi do 25 °C, potem ga je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v pokončnem položaju.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 ml rjava steklenica (tip III) z belo za otroke varno navojno zaporko iz HDPE in varnostnim zapiralom. Vsaka steklenica vsebuje 90 ml peroralne suspenzije.

Eno pakiranje vsebuje eno steklenico, en nastavek iz LDPE za steklenico in 3 polipropilenske (PP) brizge za peroralno dajanje (1 ml, 3 ml in 5 ml).

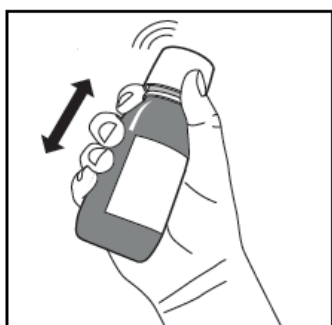
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred vsako uporabo je potrebna redisperzija z močnim stresanjem. Pred redisperzijo ima lahko zdravilo obliko trdne pogače z blago motnim supernatantom. Odmerek je treba izvleči in dati takoj po redisperziji. Pomembno je, da se točno upošteva navodila, dana spodaj, za pripravo in dajanje odmerka, da se zagotovi natančnost odmerjanja.

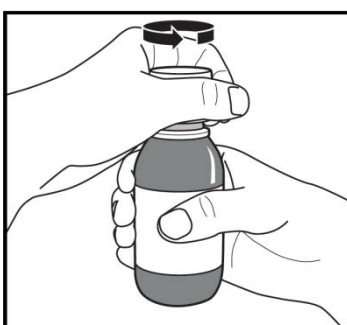
Za natančno merjenje predpisanega omerka so priložene tri brizge za peroralno dajanje (1 ml, 3 ml in 5 ml). Priporoča se, da zdravstveni delavec svetuje bolniku ali negovalcu, kako uporabljati brizge za peroralno dajanje, da se zagotovi dajanje pravilne količine.

Kako pripraviti novo steklenico zdravila za prvo uporabo:

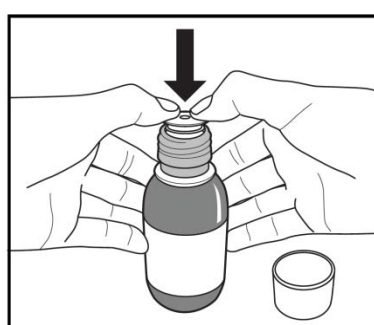
Pred prvim odmerkom je treba steklenico močno pretresti, ker med dolgotrajnim shranjevanjem iz delcev nastane trdna pogača na dnu steklenice.



Slika A



Slika B

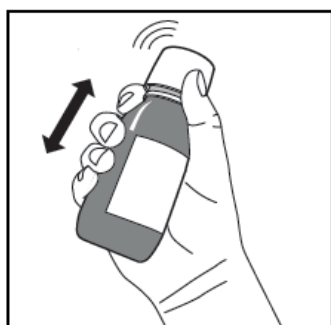


Slika C

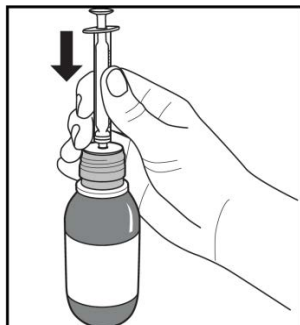
1. Steklenico je treba vzeti iz hladilnika in datum, ko je bila steklenica vzeta iz hladilnika, zabeležiti na nalepko na steklenici.
2. Steklenico je treba **najmanj 20 sekund** močno stresati (slika A), dokler se trdna pogača na dnu steklenice povsem ne razpusti.
3. Za otroke varno navojno zaporko je treba odstraniti tako, da se jo močno pritisne navzdol in obrne v nasprotni smeri urnega kazalca (slika B).
4. Odprto steklenico je treba pokonci postaviti na mizo in plastični nastavek čvrsto potisniti v vrat steklenice, kolikor se da (slika C). Steklenico je treba zapreti z za otroke varno navojno zaporko.

Za nadaljnje odmerjanje glejte navodila spodaj "Kako pripraviti odmerek zdravila"

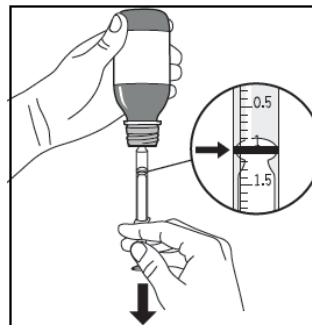
Kako pripraviti odmerek zdravila



Slika D



Slika E



Slika F

1. Steklenico je treba močno stresati **najmanj 5 sekund** (slika D).
2. Takoj potem je treba steklenico odpreti tako, da se odstrani za otroke varna navojna zaporka.
3. Bat je treba do konca pritisniti navzdol v brizgo za peroralno dajanje.

4. Steklenico je treba držati v pokončnem položaju in brizgo za peroralno dajanje čvrsto vstaviti v odprtino na nastavku na vrhu steklenice (slika E).
5. Steklenico je treba z nameščeno brizgo za peroralno dajanje obrniti navzdol (slika F).
6. Da bi izvlekli predpisani odmerek (ml) je treba bat **počasi** povleči navzdol, dokler ni zgornji rob črnega obročka poravnal s črto, ki označuje odmerek (slika F). Če so znotraj napolnjene brizge za peroralno dajanje opazni mehurčki, je treba bat potisniti nazaj navzgor, dokler se mehurčki ne iztisnejo. Nato je treba bat spet povleči navzdol, dokler ni zgornji rob črnega obročka poravnal s črto, ki označuje odmerek.
7. Steklenico je treba obrniti nazaj v pokončen položaj, nato pa se brizga za peroralno dajanje izvleče tako, da se jo nežno zasuce iz steklenice.
8. Odmerek je treba dati v usta takoj (brez redčenja), da se prepreči strjevanje v peroralni brizgi. Brizgo za peroralno dajanje je treba izprazniti **počasi**, da se omogoči požiranje; hitro brizganje zdravila lahko povzroči davljenje.
9. Takoj po uporabi je treba znova namestiti za otroke varno navojno zaporko. Nastavek za steklenico se ne sme odstraniti.
10. Steklenica se lahko shranjuje pri temperaturi do 25 °C ali v hladilniku.

Čiščenje

Brizgo za peroralno dajanje je treba **takoj** očistiti z vodo. Ločiti je treba telo in bat in oba splakniti z vodo. Odvečno vodo je treba otresti in pustiti razstavljeno brizgo za peroralno dajanje, da se suši, dokler se je spet ne sestavi za naslednji odmerek.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/303/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. februar 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 19. januar 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

2 mg, 5 mg, 10 mg in 20 mg trde kapsule:

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Primasvägen 2
SE-141 75 Kungens Kurva
Švedska

4 mg/ml peroralna suspenzija:

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Primasvägen 2
SE-141 75 Kungens Kurva
Švedska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Orfadin 2 mg trde kapsule
Orfadin 5 mg trde kapsule
Orfadin 10 mg trde kapsule
Orfadin 20 mg trde kapsule
nitizinon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 2 mg nitizinona.
Ena kapsula vsebuje 5 mg nitizinona.
Ena kapsula vsebuje 10 mg nitizinona.
Ena kapsula vsebuje 20 mg nitizinona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VSEBNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Orfadin 2 mg trde kapsule
Orfadin 5 mg trde kapsule
Orfadin 10 mg trde kapsule
Orfadin 20 mg trde kapsule
nitizinon
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

5. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

2 mg: Shranjujte v hladilniku. Zdravilo lahko shranjujete 2 meseca pri temperaturi do 25 °C, potem ga je treba zavreči.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika:

5 mg, 10 mg in 20 mg: Shranjujte v hladilniku. Zdravilo lahko shranjujete 3 mesece pri temperaturi do 25 °C, potem ga je treba zavreči.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika:

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

7. VSEBINA, IZRAŽENA S ŠTEVILOM ENOT

60 kapsul

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Orfadin 4 mg/ml peroralna suspenzija
nitizinon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 4 mg nitizinona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija
1 steklenica z 90 ml suspenzije, 1 nastavek za steklenico, 3 brizge za peroralno dajanje (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!
Samo za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/303/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orfadin 4 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Orfadin 4 mg/ml peroralna suspenzija
nitizinon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 4 mg nitizinona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija
90 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!
Samo za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v pokončnem položaju.
Zdravilo lahko shranjujete 2 meseca pri temperaturi do 25 °C, potem ga je treba zavreči.
Datum odvzema zdravila iz hladilnika:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/303/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Orfadin 2 mg trde kapsule
Orfadin 5 mg trde kapsule
Orfadin 10 mg trde kapsule
Orfadin 20 mg trde kapsule
nitizinon

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Orfadin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orfadin
3. Kako jemati zdravilo Orfadin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Orfadin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Orfadin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Orfadin je nitizinon. To zdravilo se uporablja za zdravljenje redke bolezni, imenovane dedna tirozinemija tipa 1 pri odraslih, mladostnikih in otrocih (vseh starosti).

Pri tej bolezni vaše telo ni sposobno popolnoma razgraditi aminokislina tirozin (aminokislina so gradniki beljakovin) in tvori škodljive snovi. Te snovi se kopičijo v vašem telesu. Zdravilo Orfadin zaustavi razgraditev tirozina in prepreči nastanek škodljivih snovi.

Med uporabo tega zdravila morate upoštevati posebno dieto, ker bo tirozin ostal v vašem telesu. Ta posebna dieta temelji na nizki vsebnosti tirozina in fenilalanina (druga aminokislina).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orfadin

Ne jemljite zdravila Orfadin

- če ste alergični na nitizinon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Med jemanjem tega zdravila ne dojte, glejte poglavje »Nosečnost in dojenje«.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Orfadin se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Oftalmolog bo vaše oči pregledal pred zdravljenjem z nitizinonom in nato v rednih intervalih. Če ste opazili, da imate rdeče oči ali katere koli druge znake učinka na oči, nemudoma obiščite zdravnika, da vam pregleda oči. Težave z očmi, glejte poglavje 4, so lahko znak neustrezne diete.

Med zdravljenjem vam bodo pregledali kri, da lahko zdravnik ugotovi, ali je zdravljenje ustrezno, in zagotovi, da ne pride do neželenih učinkov, ki bi povzročili boleznijo krvi.

Ker bolezen prizadene jetra, vam bodo v intervalih opravili redne preglede jeter.

Vsakih 6 mesecev mora zdravnik opraviti kontrolni pregled. Če se pojavijo kakršni koli neželeni učinki, so priporočljivi pogostejši kontrolni pregledi.

Druga zdravila in zdravilo Orfadin

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Orfadin lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, kot so:

- zdravila za epilepsijo (kot je fenitoin)
- zdravila proti strjevanju krvi (kot je varfarin)

Zdravilo Orfadin skupaj s hrano

Če boste zdravljenje začeli z jemanjem tega zdravila s hrano je priporočljivo, da tako nadaljujete ves čas zdravljenja.

Nosečnost in dojenje

Študije o varnosti tega zdravila pri nosečnicah in doječih materah niso bile izvedene.

Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom. Če zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojeti, glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Orfadin«.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če pa se pri jemanju pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na vid, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler se vaš vid ne normalizira (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

3. Kako jemati zdravilo Orfadin

Pri jemanju zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje s tem zdravilom lahko začne in nadzira le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem boleznih (dedna tirozinemija tipa 1).

Priporočeni celotni dnevni odmerek je 1 mg/kg telesne mase, ki se daje peroralno. Vaš zdravnik bo prilagodil odmerek vašemu stanju.

Priporočljivo je dajanje odmerka enkrat dnevno. Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Če imate težave s požiranjem kapsul, jih lahko odprete, prašek pa zamesate v malo vode ali v predpisano dieto, tik preden jo zaužijete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orfadin, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek tega zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Orfadin

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Orfadin

Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Ne spreminjajte odmerka in ne prekinjajte zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite neželene učinke, povezane z očmi, se takoj dogovorite z zdravnikom za očesni pregled. Zdravljenje z nitizinonom vodi v zvišane ravni tirozina v krvi, kar lahko povzroči simptome, povezane z očmi. Pogosti neželeni učinki, povezani z očmi, (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki jih povzročijo višje ravni tirozina, so vnetje v očesu (konjunktivitis), motnjava in vnetje roženice (keratitis), občutljivost za svetlobo (fotofobija) in bolečine v očeh. Vnetje vek (blefaritis) je občasen neželen učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi pogosti neželeni učinki

- zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija) in belih krvnih celic (levkopenija), pomanjkanje nekaterih belih krvnih celic (granulocitopenija).

Drugi občasni neželeni učinki

- povečano število belih krvnih celic (levkocitoza),
- srbečica (pruritus), vnetje kože (eksfoliativni dermatitis), izpuščaj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Orfadin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Zdravilo lahko shranjujete zunaj hladilnika največ 2 meseca (2 mg kapsule) ali 3 mesece (5 mg, 10 mg in 20 mg kapsule) pri temperaturi do 25 °C, potem ga je treba zavreči.

Ne pozabite na vsebniku označiti datuma, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orfadin

- Učinkovina je nitizinon.
Orfadin 2 mg: Ena kapsula vsebuje 2 mg nitizinona.
Orfadin 5 mg: Ena kapsula vsebuje 5 mg nitizinona.
Orfadin 10 mg: Ena kapsula vsebuje 10 mg nitizinona.
Orfadin 20 mg: Ena kapsula vsebuje 20 mg nitizinona.
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule:
predgeliran (koruzni) škrob
Ovojnica kapsule:
želatina
titanov dioksid (E 171)
Tiskarsko črnilo:
železov oksid (E 172)
šelak
propilenglikol
amonijev hidroksid

Izgled zdravila Orfadin in vsebina pakiranja

Kapsule so trde želatinske kapsule motno bele barve, vtisnjen imajo napis »NTBC« in jakost »2 mg«, »5 mg«, »10 mg« ali »20 mg« v črni barvi. Kapsula vsebuje bel do belkast prašek.

Kapsule so pakirane v plastenkah z zaščitno zaporko. Ena plastenka vsebuje 60 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Orfadin 4 mg/ml peroralna suspenzija nitizinon

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Orfadin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orfadin
3. Kako jemati zdravilo Orfadin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Orfadin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Orfadin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Orfadin je nitizinon. To zdravilo se uporablja za zdravljenje redke bolezni, imenovane dedna tirozinemija tipa 1 pri odraslih, mladostnikih in otrocih (vseh starosti).

Pri tej bolezni vaše telo ni sposobno popolnoma razgraditi aminokislino tirozin (aminokislino so gradniki beljakovin) in tvori škodljive snovi. Te snovi se kopičijo v vašem telesu. Zdravilo Orfadin zaustavi razgraditev tirozina in prepreči nastanek škodljivih snovi.

Med uporabo tega zdravila morate upoštevati posebno dieto, ker bo tirozin ostal v vašem telesu. Ta posebna dieta temelji na nizki vsebnosti tirozina in fenilalanina (druga aminokislina).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orfadin

Ne jemljite zdravila Orfadin

- če ste alergični na nitizinon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Med jemanjem tega zdravila ne dojte, glejte poglavje »Nosečnost in dojenje«.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Orfadin se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Oftalmolog bo vaše oči pregledal pred zdravljenjem z nitizinonom in nato v rednih intervalih. Če ste opazili, da imate rdeče oči ali katere koli druge znake učinka na oči, nemudoma obiščite zdravnika, da vam pregleda oči. Težave z očmi, glejte poglavje 4, so lahko znak neustrezne diete.

Med zdravljenjem vam bodo pregledali kri, da lahko zdravnik ugotovi, ali je zdravljenje ustrezno, in zagotovi, da ne pride do neželenih učinkov, ki bi povzročili bolezn krvi.

Ker bolezen prizadene jetra, vam bodo v intervalih opravili redne preglede jeter.

Vsajih 6 mesecev mora zdravnik opraviti kontrolni pregled. Če se pojavijo kakršni koli neželeni učinki, so priporočljivi pogostejši kontrolni pregledi.

Druga zdravila in zdravilo Orfadin

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Orfadin lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, kot so:

- zdravila za epilepsijo (kot je fenitoin)
- zdravila proti strjevanju krvi (kot je varfarin)

Zdravilo Orfadin skupaj s hrano

Priporočljivo je, da se peroralna suspenzija jemlje s hrano.

Nosečnost in dojenje

Študije o varnosti tega zdravila pri nosečnicah in doječih materah niso bile izvedene.

Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom. Če zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojeti, glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Orfadin«.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če pa se pri jemanju pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na vid, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler se vaš vid ne normalizira (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

Zdravilo Orfadin vsebuje natrij, glicerol in natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 0,7 mg (0,03 mmol) natrija na ml.

Odmerek 20 ml peroralne suspenzije (10 g glicerola) ali več lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

Natrijev benzoat lahko okrepi zlatenico (porumenelost kože in oči) pri nedonošenčkih in pri donošenih novorojenčkih z zlatenico in se razvije v kernikterus (poškodba možganov zaradi usedlin bilirubina v možganih). Novorojenčkove ravni bilirubina (snovi, ki povzroča porumenelost kože in visoke ravni) v krvi bodo natančno spremljali. Če so ravni znatno višje, kot bi smele biti, zlasti pri nedonošenčkih z dejavniki tveganja, kot sta acidoza (prenizka vrednost pH v krvi) in nizko ravnijo albumina (beljakovina v krvi) bodo razmislili o zdravljenju z zdravilom Orfadin v obliki kapsul namesto s peroralno suspenzijo, dokler se ravni bilirubina v plazmi ne normalizirajo.

3. Kako jemati zdravilo Orfadin

Pri jemanju zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Točno upoštevajte navodila, dana spodaj, za pripravo in dajanje odmerka, da se zagotovi dajanje pravega odmerka.

Zdravljenje s tem zdravilom lahko začne in nadzira le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni (dedna tirozinemija tipa 1).

Priporočeni celotni dnevni odmerek je 1 mg/kg telesne mase, ki se daje peroralno. Vaš zdravnik bo prilagodil odmerek vašemu stanju.

Priporočljivo je dajanje odmerka enkrat dnevno. Vendar se zaradi omejenih podatkov pri bolnikih s telesno maso < 20 kg pri tej populaciji bolnikov priporoča razdelitev skupnega dnevnega odmerka na dva odmerka na dan.

Peroralna suspenzija se jemlje z brizgo za peroralno dajanje neposredno v usta brez redčenja.

Zdravila Orfadin se ne sme injicirati. Na brizgo ne pritrdite igle.

Kako pripraviti odmerek za dajanje

Odmerek, ki vam ga predpiše zdravnik, je treba dati v **ml suspenzije** in ne v mg. To pa zato, ker ima brizga za peroralno dajanje, ki se uporablja za odvzem pravilnega odmerka iz steklenice, oznake v ml. **Če je vaš recept v mg, se posvetujte s farmacevtom ali zdravnikom.**

Pakiranje vsebuje steklenico zdravila z zaporko, nastavek za steklenico in tri brizge za peroralno dajanje (1 ml, 3 ml in 5 ml). Za jemanje zdravila vedno uporabite eno od priloženih brizg za peroralno dajanje.

- 1-ml brizga za peroralno dajanje (najmanjša brizga za peroralno dajanje) ima oznake od 0,1 ml do 1 ml z najmanjšimi razdelki 0,01 ml. Uporablja se za merjenje odmerkov do največ 1 ml.
- 3-ml brizga za peroralno dajanje (srednje velika brizga za peroralno dajanje) ima oznake od 1 ml do 3 ml z najmanjšimi razdelki 0,1 ml. Uporablja se za merjenje odmerkov do največ 3 ml.
- 5-ml brizga za peroralno dajanje (največja brizga za peroralno dajanje) ima oznake od 1 ml do 5 ml z najmanjšimi razdelki 0,2 ml. Uporablja se za merjenje odmerkov, večjih od 3 ml.

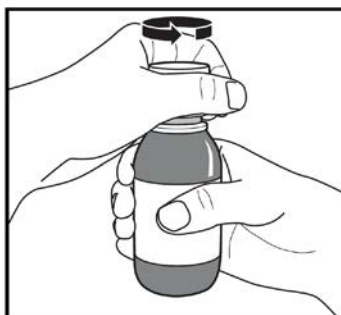
Pomembno je, da uporabite pravo brizgo za peroralno dajanje, ko vzamete zdravilo. Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo svetovali, katero brizgo za peroralno dajanje uporabite, glede na odmerek, ki vam je bil predpisan.

Kako pripraviti novo steklenico zdravila za prvo uporabo:

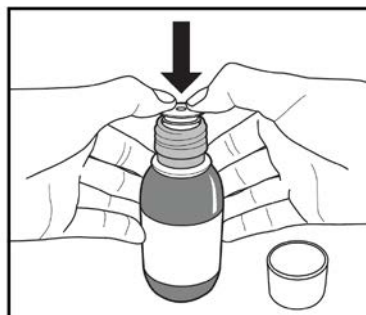
Preden vzamete prvi odmerek, steklenico močno pretresite, ker med dolgotrajnim shranjevanjem iz delcev nastane trdna usedlina na dnu steklenice. Upoštevajte spodnja navodila:



Slika A



Slika B

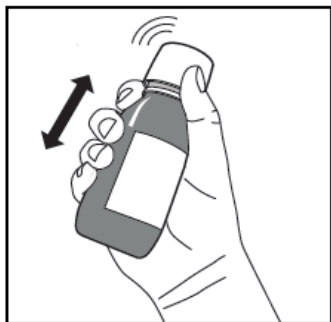


Slika C

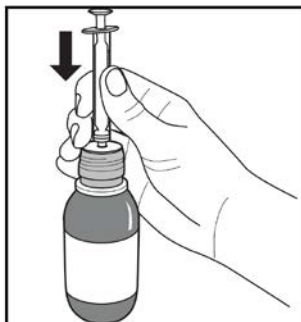
1. Vzemite steklenico iz hladilnika. Zabeležite datum, ko je bila steklenica vzeta iz hladilnika, na nalepko na steklenici.
2. Močno stresajte steklenico **najmanj 20 sekund**, dokler se trdna usedlina na dnu steklenice povsem ne razpusti (slika A).
3. Odstranite za otroke varno navojno zaporko tako, da jo močno pritisnete navzdol in obrnete v nasprotni smeri urnega kazalca (slika B).
4. Postavite odprto steklenico v pokončnem položaju na mizo. Čvrsto potisnite plastični nastavek na vrat steklenice, kolikor se da (slika C) in zaprite steklenico z za otroke varno navojno zaporko.

Za nadaljnje odmerjanje glejte navodila spodaj: "Kako pripraviti odmerek zdravila"

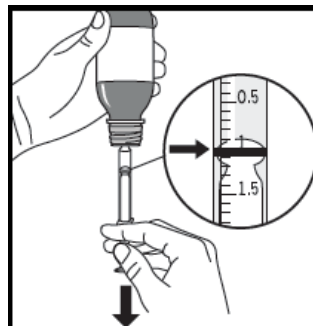
Kako pripraviti odmerek zdravila



Slika D



Slika E



Slika F

1. Močno stresajte steklenico **najmanj 5 sekund** (slika D).
2. Takoj potem odprite steklenico tako, da odstranite za otroke varno navojno zaporko.
3. Pritisnite bat do konca navzdol v brizgo za peroralno dajanje.
4. Držite steklenico v pokončnem položaju in čvrsto vstavite brizgo za peroralno dajanje v odprtino na nastavku na vrhu steklenice (slika E).
5. Previdno obrnite steklenico z nameščeno brizgo za peroralno dajanje z vrhom navzdol (slika F).
6. Da bi dobili predpisani odmerek (ml), potegnite bat **počasi** navzdol dokler ni zgornji rob črnega obročka poravnal s črto, ki označuje odmerek (slika F). Če opazite znotraj napolnjene brizge za peroralno dajanje mehurčke, potisnite bat nazaj navzgor, dokler ne iztisnete mehurčkov. Nato potegnite bat spet navzdol, dokler ni zgornji rob črnega obročka poravnal s črto, ki označuje odmerek.
7. Obrnite steklenico spet v pokončen položaj. Izvlecite brizgo tako, da jo nežno zasučete iz steklenice.
8. Odmerek je treba dati v usta takoj (brez redčenja), da se prepreči strjevanje v peroralni brizgi. Brizgo za peroralno dajanje je treba izprazniti **počasi**, da se omogoči požiranje; hitro brizganje zdravila lahko povzroči davljenje.
9. Takoj po uporabi znova namestite za otroke varno navojno zaporko. Nastavka za steklenico ne smete odstraniti.
10. Steklenico lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Čiščenje:

Brizgo za peroralno dajanje **takoj** očistite z vodo. Ločite telo in bat in oba splaknite z vodo.

Odvečno vodo otriesite in pustite razstavljen brizgo za peroralno dajanje, da se suši, dokler je spet ne sestavite za naslednji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orfadin, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek tega zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Orfadin

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Orfadin

Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Ne spreminjajte odmerka in ne prekinjajte zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite neželene učinke, povezane z očmi, se takoj dogovorite z zdravnikom za očesni pregled. Zdravljenje z nitizinsonom vodi v zvišane ravni tirozina v krvi, kar lahko povzroči simptome, povezane z očmi. Pogosti neželeni učinki, povezani z očmi, (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki jih povzročijo višje ravni tirozina, so vnetje v očesu (konjunktivitis), motnjava in vnetje roženice (keratitis), občutljivost za svetlobo (fotofobija) in bolečine v očeh. Vnetje vek (blefaritis) je občasen neželen učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi pogosti neželeni učinki

- zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija) in belih krvnih celic (levkopenija), pomanjkanje nekaterih belih krvnih celic (granulocitopenija).

Drugi občasni neželeni učinki

- povečano število belih krvnih celic (levkocitoza),
- srbečica (pruritus), vnetje kože (eksfoliativni dermatitis), izpuščaji.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Orfadin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Steklenico shranjujte v pokončnem položaju.

Po prvem odprtju lahko zdravilo shranjujete največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C, potem ga je treba zavreči.

Ne pozabite na vsebniku označiti datuma, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orfadin

- Učinkovina je nitizinon. En ml vsebuje 4 mg nitizinona.
- Druge sestavine zdravila so hidroksipropil metilceluloza, glicerol (glejte poglavje 2), polisorbitat 80, natrijev benzoat (E211) (glejte poglavje 2), citronska kislina monohidrat, natrijev citrat (glejte poglavje 2), jagodna aroma (umetna) in prečiščena voda.

Izgled zdravila Orfadin in vsebina pakiranja

Peroralna suspenzija je bela, nekoliko gostejša motna suspenzija. Preden steklenico pretresete, je lahko videti kot trdna usedlina na dnu in rahlo motna tekočina.

Na voljo je v 100 ml rjavi steklenici z belo za otroke varno navojno zaporko. Ena steklenica vsebuje 90 ml suspenzije.

Eno pakiranje vsebuje eno steklenico, en nastavek za steklenico in tri brizge za peroralno dajanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.