

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Orfadin 2 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 5 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 10 mg kapsuli iebsin  
Orfadin 20 mg kapsuli iebsin

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kapsula fiha 2 mg ta' nitisinone.  
Kull kapsula fiha 5 mg ta' nitisinone.  
Kull kapsula fiha 10 mg ta' nitisinone.  
Kull kapsula fiha 20 mg ta' nitisinone.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Kapsula iebsa.

Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b"NTBC 2mg" bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b"NTBC 5mg" bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b"NTBC 10mg" bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Kapsuli bojod, opaki (6x16 mm), stampati b"NTBC 20mg" bl-iswed fuq il-parti ta' barra tal-kapsula.  
Il-kapsuli fihom trab abjad għal abjad mitfi.

## **4 TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

#### Tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1, hereditary tyrosinemia type I)

Orfadin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (f'kull medda ta' età) b'dijanjozi kkonfermata ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) flimkien ma' restrizzjoni tad-dieta ta' tyrosine u phenylalanine.

#### Alkaptonurja (AKU)

Orfadin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'alkaptonurja (AKU).

### **4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoġi

##### HT-1:

It-trattament b'nitisinone għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'HT-1.

It-trattament tal-ġenotipi kollha tal-marda għandhom jinbdew kmieni kemm jista' jkun biex iżidu s-soprvivenza totali u jevitaw kumplikazzjonijiet bħal insuffiċjenza tal-fwied, kanċer tal-fwied u mard renali. Trattament aġġuntiv għat-trattament b'nitisinone, dieta li hi nieqsa minn phenylalanine u tyrosine hi meħtieġa u għandha tīgħi segwita b'monitoraġġ tal-amino acids tal-plażma (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

##### Doža tal-bidu għal HT-1

Id-doža tal-bidu ta' kuljum rakkomandata fil-popolazzjoni pedjatrika u adulta hi ta' 1 mg/kg ta' piż-żal-għisem li jingħataw mill-ħalq. Id-doža ta' nitisinone għandha tkun aġġustata individualment. Hu

rakkomandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

#### *Aġġustament tad-doża għal HT-1*

Matul il-monitoraġġ regolari, ikun xieraq li tiċċekkja l-livelli ta' succinylacetone fl-awrina, il-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied u l-livelli ta' alpha-fetoprotein (ara sezzjoni 4.4). Jekk succinylacetone fl-awrina jkun jista' jiġi osservat wara xahar mill-bidu tat-trattament b'nitisinone, id-doża ta' nitisinone għandha tiżdied għal 1.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum. Doża ta' 2 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum tista' tkun meħtieġa abbaži tal-evalwazzjoni tal-parametri bijokimiċi kollha. Din id-doża għandha tkun ikkunsidrata bħala d-doża massima għall-pazjenti kollha.

Jekk ir-rispons bijokimiku jkun sodisfaċenti, id-doża għandha tiġi aġġustata biss skont iż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Madankollu, flimkien mat-testijiet t'hawn fuq, matul il-bidu tat-terapija, aqleb minn dożagg ta' darbejn kuljum għal darba kuljum jew jekk ikun hemm deterjorament, jista' jkun meħtieġ li ssegwi iktar mill-qrib il-parametri bijokimiċi kollha disponibbli (jiġifieri succinylacetone fil-plażma, 5-aminolevulinate (ALA) fl-awrina u l-attività ta' erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase).

#### AKU:

It-trattament b'nitisinone għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'AKU.

Id-doża rakkomandata fil-popolazzjoni adulta b'AKU hi ta' 10 mg darba kuljum.

#### *Popolazzjonijiet specjali*

Ma hemm ebda rakkomandazzjoni specifika għad-doża għall-anzjani jew pazjenti li għandhom indeboliment renali jew epatiku.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

HT-1: Ir-rakkomandazzjoni tad-doża f'piż tal-ġisem mg/kg hija l-istess fit-tfal u fl-adulti.

Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

AKU: Is-sigurtà u l-effiċċiakja ta' Orfadin fi tfal ta' età minn 0 sa 18-il sena b'AKU ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsula tista' tinfetaħ u l-kontenut jista' jiġi suspensjonat f'ammont żgħir ta' ilma jew ma' dieta tal-formola minnufih qabel tittieħed.

Orfadin huwa disponibbli wkoll bħala suspensijsi orali ta' 4 mg/mL għal pazjenti pedjatriċi u pazjenti oħrajn li jkollhom diffikultajiet biex jibilgħu l-kapsuli.

Huwa rrakkomandat li jekk it-trattament b'nitisinone jinbeda bl-ikel, din għandha tinżamm fuq bażi regolari, ara sezzjoni 4.5.

### **4.3 Kontraindikazzjoni**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ommijiet li jkunu qed jużaw nitisinone m'għandhomx ireddgħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu**

Visti ta' monitoraġġ għandhom jitwettqu kull 6 xhur; huwa rakkomandat li jkun hemm intervalli iqsar bejn il-visti f'każ ta' avvenimenti avversi.

##### Monitoraġġ tal-livelli ta' tyrosine fil-plasma

Hu rakkomandat li jsir eżami slit-lamp tal-ghajnejn qabel il-bidu tat-trattament b'nitisinone u wara dan b'mod regolari, mill-inqas darba f'sena. Pazjent li jkollu disturbi tal-viżta matul it-trattament b'nitisinone għandu jiġi eżaminat minn oftalmologu mingħajr telf ta' żmien.

HT-1: Għandu jiġi stabbilit jekk il-pazjent hux qiegħed/qiegħda jsegwi/issegwi l-kors tad-dieta, u għandha titkejjel il-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma. Dieta iktar ristretta ta' tyrosine u phenylalanine għandha tiġi implementata fil-każ li l-livell ta' tyrosine fil-plażma jkun iktar minn 500 micromol/L. Mhux rakkomandat li tbaxxi l-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma bit-tnaqqis jew bit-twaqqif ta' nitisinone, ghax id-difett metaboliku jista' jirriżulta f'deterjorament tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

AKU: F'pazjenti li jiżviluppaw keratopatiji, il-livelli ta' tyrosine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati. Għandha tiġi implementata dieta b'restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine biex il-livell ta' tyrosine fil-plażma jinżamm taħt il-500 mikromol/L. Barra minn hekk, nitisinone għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jgħaddu.

##### Monitoraġġ tal-fwied

HT-1: Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata regolarmen permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bl-immaġni tal-fwied. Hu rakkomandat ukoll li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' alpha-fetoprotein fis-serum. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' alpha-fetoprotein fis-serum tista' tkun sinjal ta' trattament inadegw. Pazjenti li jkollhom alpha-fetoprotein li tkun qed tiżdied jew sinjali ta' għoqiedi fil-fwied għandhom dejjem ikunu evalwati għal malinni tal-fwied.

##### Monitoraġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demm (white blood cell - WBC)

Hu rakkomandat li l-ghadd tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demm jiġi mmonitorjat regolarmen kemm għall-pazjenti b'HT-1 kif ukoll għal dawk b'AKU, minħabba li ġew osservati xi ftit każżejjiet ta' tromboċitopenja u lewkopenja riversibbli matul l-evalwazzjoni klinika ta' HT-1.

##### Użu flimkien ma' prodotti mediciinali oħra

Nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9. Għalhekk trattament b'nitisinone jista' jwassal għal žieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediciinali mogħtija fl-istess waqt metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9. Pazjenti ttrattati b'nitisinone li huma ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediciinali b'tieqa terapewtika dejqa metabolizzati permezz ta' CYP 2C9, bħal warfarin u phenytoin, għandhom jiġu mmonitorjati b'attenżjoni. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' dawn il-prodotti mediciinali mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediciinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Nitisinone jiġi metabolizzat *in vitro* minn CYP 3A4 u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża meta nitisinone jingħata flimkien ma' inibitura jew *inducers* ta' din l-enzima.

Abbaži ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9 (żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC ta' tolbutamide), għalhekk it-trattament b'nitisinone jista' jwassal għal žieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediciinali metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9 mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4). Nitisinone huwa induttur dghajjef ta' CYP 2E1 (tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' chlorzoxazone) u inibitur dghajjef ta' OAT1 u OAT3 (żieda ta' 1.7 darbiet fl-AUC ta' furosemide), filwaqt li nitisinone ma inibixxiex CYP 2D6 (ara sezzjoni 5.2).

Ma sarux studji formali dwar l-effett tal-ikel fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott b'Orfadin kapsuli ibsin. Madankollu, nitisinone ingħata flimkien mal-ikel matul produzzjoni ta' dejta fuq l-effikaċja u s-

sigurtà. Għalhekk, hu rakkomandat li jekk it-trattament b'nitisinone b'Orfadin kapsuli ibsin jinbeda mal-ikel, din għandha titkompla fuq baži regolari, ara sezzjoni 4.2.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġ**

##### Tqala

M'hemmx informazzjoni adegwata mill-użu ta' nitisinone f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali ghall-bnemin mhuwiex magħruf. Orfadin m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn specifiku tat-trattament b'nitisinone minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Nitisinone jgħaddi mill-plaċenta tal-bniedem.

##### Treddiġ

Mhx magħruf jekk nitisinone jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew effetti avversi wara t-tweld permezz tal-espożizzjoni ta' nitisinone fil-ħalib. Għalhekk, ommijiet li jkunu qed jieħdu nitisinone m'għandhomx ireddgħu, għax ir-riskju lit-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jigi eskluż (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

##### Fertilità

M'hemm ebda dejta dwar netisinone li taffettwa l-fertilità.

#### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Orfadin għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi li jinvolu l-ghajnejn (ara sezzjoni 4.8) jistgħu jaffettwaw il-vista. Jekk il-vista tiġi affettwata, il-pazjent m'għandux isuq jew iħaddem magni sakemm l-avveniment ikun għad-dan.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Permezz tal-mod ta' azzjoni tiegħi, nitisinone jżid il-livelli ta' tyrosine fil-pazjenti ttrattatj b'nitisinone kollha. Għalhekk, reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal konguntivite, opaċitā tal-kornea, keratite, fotofobija, u uġiġi fl-ġħajnejn, relatati ma' livelli ta' tyrosine elevati, huma komuni kemm għall-pazjenti b'HT-1 kif ukoll għal dawk b'AKU. Fil-popolazzjoni b'HT-1 reazzjonijiet avversi komuni oħra jinkludu tromboċitopenja, lewkopenja, u granuloċitopenja. Tista' sseħħi dermatite bil-qxur b'mod mhux komuni.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkti hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza assoluta, huma bbażati fuq dejta minn provi klinici f'pazjenti b'HT-1 u AKU u waqt l-użu ta' wara t-tqeħġid fis-suq f'HT-1. Il-frekwenza hija definita bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma jistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza f'HT-1	Frekwenza f'AKU <sup>1</sup>	Effett Mhux Mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Komuni	Bronkite, pulmonite
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni		Tromboċitopenja, lewkopenja, granulocitopenija
	Mhux komuni		Lewkoċitosi
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni		Konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija
		Komuni ħafna <sup>2</sup>	Keratopatija
	Komuni	Komuni ħafna <sup>2</sup>	Uġiġħ fl-ghajnejn
	Mhux komuni		Blefarite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni		Dermatite bil-qxur, raxx eritematuż
	Mhux komuni	Komuni	Hakk, raxx
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Livelli ta' tyrosine elevati

<sup>1</sup>Il-frekwenza hija bbażata fuq studju kliniku wieħed f'AKU.

<sup>2</sup>Livelli elevati ta' tyrosine huma assoċjati ma' reazzjoni avversa relatata mal-ghajnejn. Pazjenti fl-istudju dwar AKU ma kellhomx dieta b'restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

It-trattament b'nitisinone twassal għal livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu marbuta ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal eż. opaċitajiet tal-kornea u leżjonijiet iperkeratotici f'pazjenti b'HT-1 u AKU. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemia billi jitnaqqsu l-livelli ta' tyrosine (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniči dwar HT-1, granuloċitopenija raramment kienet severa ( $<0.5 \times 10^9/L$ ) u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet. Ir-reazzjonijiet avversi li jaffettwaw id-'Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika' tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA naqsu matul trattament kontinwat b'nitisinone.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà f'HT-1 huwa prinċipalment ibbażat fuq il-popolazzjoni pedjatrika peress li t-trattament b'nitisinone għandu jinbeda malli tīgħi stabbilita d-dijanjoži ta' tyrosinemia ereditarja tat-tip 1 (HT-1). Minn studju kliniku u dejta ta' wara t-tqeħġid fis-suq m'hemm ebda indikazzjoni li l-profil tas-sigurtà huwa different f'subsejjiet differenti ta' popolazzjoni pedjatrika jew differenti mill-profil tas-sigurtà f'pazjenti adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspectati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspectati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapprtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspectata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ li individwi li qegħdin fuq dieti normali, li mhumiex ristretti għal tyrosine u phenylalanine, jiblgħu nitisinone b'mod accidental, dan ser jirrizulta f'livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu assoċjati ma' tossiċità tal-ghajnejn, tal-ġilda, u tas-sistema nervuża. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemia. L-ebda tagħrif dwar it-trattament spċificu ta' doża eċċessiva ma huwa disponibbli.

## 5 PROPRJETAJIET FARMAKODINAĞIČI

### 5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16A X04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nitisinone hu inibitur kompetittiv ta' 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, it-tieni pass fil-metaboliżmu ta' tyrosine. Billi jinibixxi l-kataboliżmu normali ta' tyrosine f'pazjenti b'HT-1 u AKU, nitisinone jevita l-akkumulazzjoni ta' metaboliti li jikkawżaw hsara 'l isfel minn 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.

Id-difett bijokimiku f'HT-1 hu defiċjenza ta' fumarylacetoacetate hydrolase, li hu l-enzima finali tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone jevita l-akkumulazzjoni tal-intermedji tossici maleylacetoacetate u fumarylacetoacetate. Inkella dawn l-intermedji jinbidlu għal metaboliti tossici succinylacetone u succinylacetoacetate. Succinylacetone jinibixxi s-sintesi tal-passaġġ ta' porphyrin li jwassal għall-akkumulazzjoni ta' 5-aminolevulinate.

Id-difett bijokimiku f'AKU huwa defiċjenza ta' homogentisate 1,2 dioxygenase, it-tielet enzima tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone jipprevjeni l-akkumulazzjoni tal-metabolit li jikkawża hsara homogentisic acid (HGA), li nkella twassal għal okronosi tal-ġogi u l-qarquċa u b'hekk l-iżvilupp tal-karatteristiċi kliniči tal-marda.

#### Effetti farmakodinamici

F'pazjenti b'HT-1, it-trattament b'nitisinone twassal għal metaboliżmu normalizzat ta' porphyrin bl-attività ta' erythrocyte synthase ta' porphobilinogen normali u 5 aminolevulinate fl-awrina, tnaqqis fit-tnejħha fl-awrina ta' succinylacetone, żieda fil-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plażma u żieda fit-tnejħha fl-awrina tal-phenolic acids. Dejta disponibbli minn studju kliniku tindika li iktar minn 90% ta' succinylacetone fl-awrina tal-pazjenti kien normalizzat matul l-ewwel ġimgħa tat-trattament. Succinylacetone m'għandux ikun osservat fl-awrina jew fil-plażma meta d-doża ta' nitisinone tkun aġġustata kif suppost.

F'pazjenti b'AKU, it-trattament b'nitisinone jnaqqas l-akkumulazzjoni ta' HGA. *Data* disponibbli minn studju kliniku turi tnaqqis ta' 99.7% ta' HGA fl-awrina, u tnaqqis ta' 98.8% ta' HGA fis-serum, wara trattament b'nitisinone meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll mhux ittrattati wara 12-il xahar ta' trattament.

#### Effiċċja klinika u sigurtà f'HT-1

L-istudju kliniči kien open-label u mhux ikkontrollat. Il-frekwenza tad-dożaġġ fl-istudju kienet darbejnej kuljum. Probabbiltajiet tas-sopravivenza wara sentejn, 4 u 6 snin ta' trattament b'nitisinone huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt.

Studju NTBC (N=250)			
Età fil-bidu tat-trattament	Sentejn	4 snin	6 snin
≤ xahrejn	93%	93%	93%
≤ 6 xhur	93%	93%	93%
> 6 xhur	96%	95%	95%
Globalment	94%	94%	94%

Dejta minn studju użata bħala kontroll storiku (van Spronsen et al., 1994) uriet il-probabbiltà ta' sopravivenza li ġejja.

Età fil-bidu tas-sintomi	Sena	Sentejn
< xahrejn	38%	29%
> 2-6 xhur	74%	74%
> 6 xhur	96%	96%

Instab ukoll li t-trattament b'nitisinone irriżulta f'riskju mnaqqas għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċċellulari (*hepatocellular carcinoma*, HCC) meta mqabbla mad-dejta storika dwar it-trattament bir-restrizzjoni tad-dieta waħidha. Instab li l-bidu bikri tat-trattament rriżulta f'riskju mnaqqas addizzjonali għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċċellulari.

Il-probabilità tal-ebda okkorrenza ta' HCC wara sentejn, 4 u 6 snin matul it-trattament b'nitisinone għal pazjenti b'età ta' 24 xahar jew inqas fil-bidu tat-trattament u għal dawk b'età ta' aktar minn 24 xahar fil-bidu tat-trattament, qed tintwera fit-tabella li ġejja:

Studju NTBC (N=250)							
	Numru ta' pazjenti fil-/wara				Probabbiltà ta' ebda HCC (intervall ta' kunfidenza ta' 95%) wara		
	bidu	sentejn	4 snin	6 snin	sentejn	4 snin	6 snin
Il-pazjenti kollha	250	155	86	15	98% (95; 100)	94 (90; 98)	91 (81; 100)
Età fil-bidu $\leq 24$ xahar	193	114	61	8	99% (98; 100)	99 (97; 100)	99 (94; 100)
Età fil-bidu $> 24$ xahar	57	41	25	8	92% (84; 100)	82 (70; 95)	75 (56; 95)

Fi stħarrig internazzjonali ta' pazjenti b'HT 1 fuq trattament ta' restrizzjoni tad-dieta waħedha, instab li HCC kienet ġiet iddijanostikata fi 18% tal-pazjenti kollha li kellhom sentejn u aktar.

Twettaq studju fuq 19-il pazjent b'HT-1 biex jevalwa l-PK, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dožaġġ mogħti darba kuljum imqabbel ma' dožaġġ mogħti darbejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament importanti fl-AEs jew f'evalwazzjonijiet oħra jnjas tas-sigurtà bejn dožaġġ ta' darba kuljum u dak ta' darbejn kuljum. L-ebda pazjent ma kelleu livelli ta' succinylacetone (SA) li setgħu jiġu osservati fl-aħħar tal-perjodu ta' trattament ta' darba kuljum. L-istudju jindika li l-ghoti ta' darba kuljum hu sigur u effikaċi fl-etajet kollha tal-pazjenti. Madankollu, id-dejta hi limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg.

#### Effikaċja klinika u sigurtà f'AKU

L-effikaċja u s-sigurtà ta' nitisinone 10 mg darba kuljum fit-trattament ta' pazjenti adulti b'AKU gew murija fi studju ta' 48 xahar, randomised, li fih l-evalwatur ma kienx jaf x'qed jingħata, ikkontrollat mingħajr trattament, bi grupp parallel, fuq 138 pazjent (69 ittrattati b'nitisinone). Il-punt finali primarju kien l-effett fuq il-livelli ta' HGA fl-awrina; kien osservat tnaqqis ta' 99.7% wara trattament b'nitisinone meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll mhux ittrattati wara 12-il xahar. It-trattament b'nitisinone intwera li għandu effett pozittiv statistikament sinifikanti fuq cAKUSSI, il-pigmentazzjoni tal-ghajnejn, il-pigmentazzjoni tal-widnejn, l-osteopenija tal-ġenbejn, u n-numru ta' reġjuni fis-sinsla tad-dahar b'uġiġħ meta mqabbel mal-kontroll mingħajr trattament. cAKUSSI huwa punteġġ kompost li jinkludi pigmentazzjoni tal-ghajnejn u tal-widnejn, ġebel fil-kliewi u fil-prostata, stenoži aortika, osteopenija, ksur fl-ghadam, tiċrit tat-tendons/ligamenti/muskoli, kifosi, skoljoži, sostituzzjonijiet tal-ġogi, u manifestazzjonijiet oħra ta' AKU. Għalhekk, il-livelli mnaqqsa ta' HGA f'pazjenti ttrattati b'nitisinone wasslu għal tnaqqis fil-proċess okronotiku u manifestazzjonijiet kliniči mnaqqsa, li jsostni progressjoni mnaqqsa tal-marda.

Avvenimenti okulari, bħal keratopatija u uġiġħ fl-ghajnejn, infezzjonijiet, uġiġħ ta' ras u żieda fil-piż kienu rrappurtati b'inċidenza oħġla f'pazjenti ttrattati b'nitisinone meta mqabbla ma' pazjenti mhux ittrattati. Il-keratopatija wasslet għal twaqqif temporanju jew permanenti tat-trattament f'14% tal-pazjenti ttrattati b'nitisinone iżda kienet riversibbli meta twaqqaf nitisinone.

M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti b'età ta' > 70 sena.

#### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Ma sarux studji formali dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu u l-eliminazzjoni b'nitisinone. F'10 voluntiera rġiel b'saħħithom, wara l-ghoti ta' doża waħda ta' kapsuli ta' nitisinone

(1 mg /kg ta' piż tal-ġisem) il-*half-life* terminali (medjan) ta' nitisinone fil-plażma kien ta' 54 siegħa (li tvarja minn 39 sa 86 siegħa). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet fuq grupp ta' 207 pazjenti li kellhom l-HT-1. It-tnejħija u l-*half-life* ġew stabbiliti li huma 0.0956 Litri /kg ta' piż tal-ġisem / kuljum u 52.1 sīgħat rispettivament.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman u enzimi cDNA-expressed P450 urew metaboliżmu limitat medjat minn CYP 3A4.

Abbaži ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone ikkawża żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC<sub>∞</sub> tas-sottostrat ta' CYP 2C9 tolbutamide, li jindika inibizzjoni moderata ta' CYP 2C9. Nitisinone ikkawża tnaqqis ta' madwar 30% fl-AUC<sub>∞</sub> ta' chlorzoxazone, li jindika induzzjoni dghajfa ta' CYP 2E1. Nitisinone ma jinibixx CYP 2D6 peress li l-AUC<sub>∞</sub> ta' metoprolol ma kinitx affettwata mill-ghtoti ta' nitisinone. L-AUC<sub>∞</sub> ta' furosemide żidet b'1.7 darbiet, u dan jindika inibizzjoni dghajfa ta' OAT1/OAT3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Abbaži ta' studji *in vitro*, nitisinone mhux mistenni li jinibixxi l-metabolizmu medjat minn CYP 1A2, 2C19 jew 3A4 jew li jinduċi CYP 1A2, 2B6 jew 3A4/5. Nitisinone mhux mistenni li jinibixxi trasport medjat minn P-gp, BCRP jew OCT2. Il-konċentrazzjoni ta' nitisinone fil-plażma milħuqa f'ambjent kliniku mhix mistennija li tinibixxi t-trasport medjat minn OATP1B1, OATP1B3.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nitisinone wera tossiċità embriju-fetali fil-ġrieden u fil-fniek f'livelli tad-doża li kienu klinikament rilevanti. Fil-fniek, nitisinone ikkaġuna żieda fil-malformazzjonijiet relatati mad-doża (ernja umbilikali u gastroskiżi) minn livell ta' doża 2.5 darbiet ogħla mill-massimu rakkomandat fil-bniedem (2 mg/kg/kuljum).

Studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wera sopravivenza u t-tkabbir tal-frieħ matul il-perjodu tal-ftim, li kienu mnaqqsa b'mod statistikament sinifikanti f'livelli ta' doża 125 u 25 darba ogħla, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, b'tendenza lejn effett negattiv tas-sopravivenza tal-frieħ li jibda mid-doża ta' 5 mg/kg/kuljum. Fil-firien, l-espożizzjoni permezz tal-ħalib irriżultat f'medja mnaqqsa tal-piż tal-frieħ u leżjonijiet tal-kornea.

L-ebda attività mutagenika ma ġiet osservata, iżda attività klastogenika dghajfa ġiet osservata fi studji *in vitro*. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ġenotossiċità *in vivo* (fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden u fl-assaġġ tas-sinteżi mhux skedata tad-DNA tal-fwied tal-ġrieden). Nitisinone ma weriex potenzjal karċinoġenu fi studju li dam 26 ġimħa dwar riskju ta' kancer fi għieden transgenici (TgrasH2).

## 6. TAGħrif FARMAČEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Kontenut tal-kapsula

Starch pregelatinised (maize)

#### Qoxra tal-kapsula

gelatin

titanium dioxide (E 171)

#### Linka tal-istampar

black iron oxide (E 172)

shellac

propylene glycol

idrossidu tal-ammonju

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali**

Sentejn.

Matul iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali, il-pazjent jista' jaħżeen l-kapsuli għal perjodu wieħed ta' xahrejn (għall-kapsula ta' 2 mg) jew 3 xhur (għall-kapsula ta' 5 mg, 10 u 20 mg) f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżeen fī frigġ (2°C – 8°C).

## **6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixkun tal-polyethylene b'densità għolja, b'għatu tal-polyethylene li ma jistax jitbagħbas li fih 60 kapsula.

Kull pakkett fih flixkun 1.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
L-Isvezja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2005  
Data tal-ahħar tiġid: 21 ta' Jannar 2010

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

22/10/2020

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Orfadin 4 mg/mL suspensjoni orali

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

1 mL fih 4 mg nitisinone.

### Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull mL fih  
sodium 0.7 mg (0.03 mmol)  
glycerol 500 mg  
sodium benzoate 1 mg

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Suspensjoni orali.

Suspensjoni opaka bajda, ffit viskuża.

## **4 TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

#### Tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1, hereditary tyrosinemia type I)

Orfadin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi (f'kull medda ta' età) b'dijanjozi kkonfermata ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1 (HT-1) flimkien ma' restrizzjoni tad-dieta ta' tyrosine u phenylalanine.

#### Alkaptonurja (AKU)

Orfadin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'alkaptonurja (AKU).

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

##### HT-1:

It-trattament b'nitisinone għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'HT-1.

It-trattament tal-ġenotipi kollha tal-marda għandhom jinbdew kmieni kemm jista' jkun biex iżidu s-soprvivenza totali u jevitaw kumplikazzjonijiet bħal insuffiċjenza tal-fwied, kanċer tal-fwied u mard renali. Trattament aġġuntiv għat-trattament b'nitisinone, dieta li hi nieqsa minn phenylalanine u tyrosine hi meħtieġa u għandha tiġi segwita b'monitoraġġ tal-amino acids tal-plażma (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### *Doža tal-bidu għal HT-1*

Id-doža tal-bidu ta' kuljum rakkommandata fil-popolazzjoni pedjatrika u adulta hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem li jingħataw mill-ħalq. Id-doža ta' nitisinone għandha tkun aġġustata individwalment. Hu rakkommandat li tagħti d-doža darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkommandat li taqsam id-doža totali ta' kuljum f'żewġ għotjet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

### *Aġġustament tad-doża għal HT-1*

Matul il-monitoraġġ regolari, ikun xieraq li tiċċekkja l-livelli ta' succinylacetone fl-awrina, il-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied u l-livelli ta' alpha-fetoprotein (ara sezzjoni 4.4). Jekk succinylacetone fl-awrina jkun jista' jiġi osservat wara xahar mill-bidu tat-trattament b'nitisinone, id-doża ta' nitisinone għandha tiżid qed għal 1.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem / kuljum. Doża ta' 2 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum tista' tkun meħtieġa abbażi tal-evalwazzjoni tal-parametri bijokimiċi kollha. Din id-doża għandha tkun ikkunsidrata bħala d-doża massima għall-pazjenti kollha.

Jekk ir-rispons bijokimiku jkun sodisfaċenti, id-doża għandha tiġi aġġustata biss skont iż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Madankollu, flimkien mat-testijiet t'hawn fuq, matul il-bidu tat-terapija, aqleb minn dožaġġ ta' darbtejn kuljum għal darba kuljum jew jekk ikun hemm deteriorament, jista' jkun meħtieġ li ssegwi iktar mill-qrib il-parametri bijokimiċi kollha disponibbli (jiġifieri succinylacetone fil-plażma, 5-aminolevulinate (ALA) fl-awrina u l-attività ta' erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase).

### AKU:

It-trattament b'nitisinone għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'AKU.

Id-doża rakkomandata fil-popolazzjoni adulta b'AKU hi ta' 10 mg darba kuljum.

### *Popolazzjonijiet speċjali*

Ma hemm ebda rakkomandazzjoni speċifika għad-doża għall-anzjani jew pazjenti li għandhom indeboliment renali jew epatiku.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

HT-1: Ir-rakkomandazzjoni tad-doża f'piż tal-ġisem mg/kg hija l-istess fit-tfal u fl-adulti.

Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkomandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

AKU: Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Orfadin fi tfal ta' età minn 0 sa 18-il sena b'AKU ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-suspensjoni tingħata fil-ħalq tal-pazjent b'siringa tal-ħalq mingħajr dilwizzjoni. Siringi tal-ħalq ta' 1 mL, 3 mL u 5 mL huma inklużi fil-pakkett biex ikej lu d-dejja. Is-siringi tal-ħalq huma ggradati fi stadji ta' 0.01 mL, 0.1 mL u 0.2 mL rispettivament. It-tabella hawn taħt turi l-konverżjoni tad-doża (mg/mL) għat-tliet daqsijiet ta' siringi tal-ħalq.

Tabelli tal-konverżjoni tad-doża rispettivament għat-tliet daqsijiet ta' siringi tal-ħalq:

Siringa tal-ħalq ta' 1 mL (gradwazzjoni ta' 0.01 mL)	Doża ta' Orfadin		Siringa tal-ħalq ta' 3 mL (gradwazzjoni ta' 0.1 mL)	Doża ta' Orfadin		Siringa tal-ħalq ta' 5 mL (gradwazzjoni ta' 0.2 mL)	Doża ta' Orfadin	
	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				

#### *Informazzjoni importanti dwar l-istruzzjonijiet ghall-użu:*

Qabel kull užu hemm bżonn li ssir dispersjoni mill-ġdid permezz ta' ċaqliq bis-saħħha. Qabel id-dispersjoni mill-ġdid, il-prodott medicinali jista' jidher bhala kejk solidu b'supernatant xi ffit opalexxti. Id-doża għandha tingibed u tingħata immedjatamente wara d-dispersjoni mill-ġdid. Huwa importanti li ssegwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet mogħtija f'sezzjoni 6.6 għall-preparazzjoni u l-għotxi tad-ħoża, sabiex tiżgura l-preċiżjoni tad-dożagg.

Huwa rrakkomandat li l-professjonista tal-kura tas-saħħha jagħti parir lill-pazjent jew lil min jieħu īsieb il-pazjent fuq kif juža s-siringi tal-ħalq biex jiżgura li jingħata l-volum korrett u li r-riċetta tingħata f'mL.

Orfadin huwa disponibbli wkoll f'kapsuli ta' 2 mg, 5 mg, 10 mg u 20 mg, jekk jiġi kkunsidrat li hu aktar adattat ghall-pazjent.

Huwa rrakkomandat li s-suspensjoni orali tittieħed mal-ikel ara sezzjoni 4.5.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott medicinali jew qabel tagħti l-prodott medicinali.

L-ebda labra, tubu ġol-vina jew kwalunkwe apparat ieħor ghall-ghoti parenterali ma għandu jkun imwaħħal mas-siringa tal-ħalq.

Orfadin huwa għal užu orali biss.

#### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ommijiet li jkunu qed jużaw nitisinone m'għandhomx ireddgħu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu**

Visti ta' monitoraġġ għandhom jitwettqu kull 6 xhur; huwa rakkomandat li jkun hemm intervalli iqsar bejn il-visti f'każ ta' avvenimenti avversi.

### Monitoraġġ tal-livelli ta' tyrosine fil-plasma

Hu rakkomandat li jsir eżami slit-lamp tal-ghajnejn qabel il-bidu tat-trattament b'nitisinone u wara dan b'mod regolari, mill-inqas darba f'sena. Pazjent li jkollu disturbji tal-vižta matul it-trattament b'nitisinone għandu jiġi eżaminat minn oftalmologu mingħajr telf ta' żmien.

HT-1: Għandu jiġi stabbilit jekk il-pazjent hux qiegħed/qiegħda jsegwi/issegwi l-kors tad-dieta, u għandha titkejjel il-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plažma. Dieta iktar ristretta ta' tyrosine u phenylalanine għandha tīgħi implimentata fil-każ li l-livelli ta' tyrosine fil-plažma jkun iktar minn 500 micromol/L. Mhux rakkomandat li tbaxxi l-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plažma bit-tnaqqis jew bit-twaqqif ta' nitisinone, għax id-difett metaboliku jista' jirriżulta f'deteriorament tal-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

AKU: F'pazjenti li jiżviluppaw keratopatiji, il-livelli ta' tyrosine fil-plažma għandhom jiġu mmonitorjati. Għandha tīgħi implimentata dieta b'restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine biex il-livelli ta' tyrosine fil-plažma jinżamm taħt il-500 mikromol/L. Barra minn hekk, nitisinone għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u jista' jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jgħaddu.

### Monitoraġġ tal-fwied

HT-1: Il-funzjoni tal-fwied għandha tīgħi mmonitorjata regolarmen permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bl-immaġni tal-fwied. Hu rakkomandat ukoll li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' alpha-fetoprotein fis-serum. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' alpha-fetoprotein fis-serum tista' tkun sinjal ta' trattament inadegwat. Pazjenti li jkollhom alpha-fetoprotein li tkun qed tiżdied jew sinjal ta' għoqiedi fil-fwied għandhom dejjem ikunu evalwati għal malinni tal-fwied.

### Monitoraġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demm (white blood cell - WBC)

Hu rakkomandat li l-ġħadd tal-plejtlits u taċ-ċelloli bojod tad-demm jiġi mmonitorjat regolarmen kemm għall-pazjenti b'HT-1 kif ukoll ġħal dawk b'AKU, minħabba li ġew osservati xi ftit każżejjiet ta' trombocitopenja u lewkopenja riversibbli matul l-evalwazzjoni klinika ta' HT-1.

### Użu flimkien ma' prodotti mediciinali oħra

Nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9. Għalhekk trattament b'nitisinone jista' jwassal ġħal zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' prodotti mediciinali mogħtija fl-istess waqt metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9. Pazjenti ttrattati b'nitisinone li huma ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediciinali b'tieqa terapewtika dejqa metabolizzati permezz ta' CYP 2C9, bħal warfarin u phenytoin, għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' dawn il-prodotti mediciinali mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

### Eċċipjenti b'effett magħruf:

#### *Glycerol*

Kull mL fih 500 mg. Doża ta' 20 mL suspensjoni orali (10 g ta' glycerol) jew aktar tista' tikkawża wġiġħ ta' ras, dardir u dijarrea.

#### *Sodju*

Kull mL fih 0.7 mg (0.03 mmol).

#### *Sodium benzoate*

Kull mL fih 1 mg. Żieda fil-bilirubin wara l-istakkar tiegħu mill-albumina, ikkawża minn benzoic acid u l-imluha tiegħu, tista' żżid is-suffejra fi trabi tat-tweliż bis-suffejra li jitwieldu qabel iż-żmien u dawk li jitwieldu wara l-perjodu normali ta' tqala u tista' tiżviluppa f'kernikterus (depożiti ta' bilirubin mhux konjugati fit-tessut tal-moħħ). Monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' bilirubin fil-plasma fil-pazjent tat-tweliż huwa għaldaqstant ta' importanza kbira. Il-livelli ta' bilirubin għandhom jitkejju qabel il-bidu tat-trattament. Fil-każ ta' livelli għoljin b'mod sinifikanti ta' bilirubin fil-plasma, b'mod speċjali f'pazjenti prematuri b'fatturi ta' riskju bħal aċċidożi u livell baxx ta' albumina, għandha tīgħi kkunsidrata trattament b'porzjon miżu b'mod xieraq ta' kapsula ta' Orfadin minflokk sospensjoni orali sakemm il-livelli ta' bilirubin fil-plasma mhux konjugati jiġu normalizzati.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Nitisinone jiġi metabolizzat *in vitro* minn CYP 3A4 u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża meta nitisinone jingħata flimkien ma' inibituri jew *inducers* ta' din l-enzima.

Abbaži ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone huwa inibitur moderat ta' CYP 2C9 (żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC ta' tolbutamide), għalhekk it-trattament b'nitisinone jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti medicinali metabolizzati primarjament permezz ta' CYP 2C9 mogħtija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4). Nitisinone huwa induttur dghajnejf ta' CYP 2E1 (tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' chlorzoxazone) u inibituri dghajnejf ta' OAT1 u OAT3 (żieda ta' 1.7 darbiet fl-AUC ta' furosemide), filwaqt li nitisinone ma inibixxiex CYP 2D6 (ara sezzjoni 5.2).

L-ikel ma jinfluwenzax il-bijodisponibilità ta' nitisinone suspensjoni orali, iżda t-teħid flimkien mal-ikel inaqqsas ir-rata ta' assorbiment u konsegwentement iwassal għal fluttwazzjonijiet iktar baxxi tal-konċentrazzjonijiet fis-serum f'intervall ta' dożagi. Għalhekk, hu rrakkomandat li s-suspensjoni orali tittieħed mal-ikel, ara sezzjoni 4.2.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

### Tqala

M'hemmx informazzjoni adegwata mill-użu ta' nitisinone f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Orfadin m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn specifiku tat-trattament b'nitisinone minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Nitisinone jgħaddi mill-plaċenta tal-bniedem.

### Treddiġħ

Mhx magħruf jekk nitisinone jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew effetti avversi wara t-tweliż permezz tal-espożizzjoni ta' nitisinone fil-ħalib. Għalhekk, ommijiet li jkunu qed jieħdu nitisinone m'għandhomx ireddgħu, għax ir-riskju lit-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

### Fertilità

M'hemm ebda dejta dwar netisinone li taffettwa l-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Orfadin għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi li jinvolvu l-ghajnejn (ara sezzjoni 4.8) jistgħu jaffettwaw il-vista. Jekk il-vista tiġi affettwata, il-pazjent m'għandux isuq jew iħaddem magni sakemm l-avveniment ikun għadda.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Permezz tal-mod ta' azzjoni tiegħi, nitisinone jżid il-livelli ta' tyrosine fil-pazjenti tħrattati b'nitisinone kollha. Għalhekk, reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija, u ugħiġ fl-ghajnejn, relatati ma' livelli ta' tyrosine elevati, huma komuni kemm għall-pazjenti b'HT-1 kif ukoll għal dawk b'AKU. Fil-popolazzjoni b'HT-1 reazzjonijiet avversi komuni oħra jinkludu tromboċitopenja, lewkopenja, u granuloċitopenja. Tista' sseħħ dermatite bil-qxur b'mod mhux komuni.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkti hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza assoluta, huma bbażati fuq dejta minn provi kliniči f'pazjenti b'HT-1 u AKU u waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq f'HT-1. Il-frekwenza hija definita bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna

(<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza f'HT-1	Frekwenza f'AKU <sup>1</sup>	Effett Mhux Mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Komuni	Bronkite, pulmonite
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni		Tromboċitopenja, lewkopenja, granuloċitopenja
	Mhux komuni		Lewkoċitosi
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni		Konguntivite, opaċità tal-kornea, keratite, fotofobija
		Komuni ħafna <sup>2</sup>	Keratopatija
	Komuni	Komuni ħafna <sup>2</sup>	Ugħiġ fl-ghajnejn
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni		Blefarite
	Mhux komuni	Komuni	Dermatite bil-qxur, raxx eritematuż
	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Hakk, raxx
Investigazzjonijiet			Livelli ta' tyrosine elevati

<sup>1</sup>Il-frekwenza hija bbażata fuq studju kliniku wieħed f'AKU.

<sup>2</sup>Livelli elevati ta' tyrosine huma assoċjati ma' reazzjoni avversa relatata mal-ghajnejn. Pazjenti fl-istudju dwar AKU ma kellhomx dieta b'restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

It-trattament b'nitisinone twassal għal livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu marbuta ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-ghajnejn, bħal eż. opaċitajiet tal-kornea u leżjonijiet iperkeratotici f'pazjenti b'HT-1 u AKU. Ir-restrizzjoni ta' tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossiċità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija billi jitnaqqsu l-livelli ta' tyrosine (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniči dwar HT-1, granuloċitopenja rarament kienet severa (<0.5x10<sup>9</sup>/L) u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet. Ir-reazzjonijiet avversi li jaffettwaw id-'Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika' tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA naqsu matul trattament kontinwat b'nitisinone.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà f'HT-1 huwa prinċipalment ibbażat fuq il-popolazzjoni pedjatrika peress li t-trattament b'nitisinone għandu jinbeda malli tīgħi stabbilita d-dijanjoži ta' tyrosinemia ereditarja tat-tip 1 (HT-1). Minn studju kliniku u dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq m'hemm ebda indikazzjoni li l-profil tas-sigurtà huwa different f'subsejjiet differenti ta' popolazzjoni pedjatrika jew differenti mill-profil tas-sigurtà f'pazjenti adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspectati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspectati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspectata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendix V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ li individwi li qiegħdin fuq dieti normali, li mhumiex ristretti għal tyrosine u phenylalanine, jibilgħu nitisinone b'mod aċċidental, dan ser jirriżulta f'livelli għoljin ta' tyrosine. Livelli għoljin ta' tyrosine kienu assoċjati ma' tossiċità tal-ghajnejn, tal-ġilda, u tas-sistema nervuża. Ir-restrizzjoni ta'

tyrosine u phenylalanine fid-dieta għandha tillimita t-tossicità marbuta ma' dan it-tip ta' tirosinemija. L-ebda tagħrif dwar it-trattament spċificu ta' doża eċċessiva ma huwa disponibbli.

## 5 PROPRJETAJIET FARMAKODINAĠIĊI

### 5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Prodotti varji tal-passaġġ alimentari u tal-metabolizmu, Kodiċi ATC: A16A X04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nitisinone hu inibitur kompetittiv ta' 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, it-tieni pass fil-metabolizmu ta' tyrosine. Billi jinibixxi l-katabolizmu normali ta' tyrosine f'pazjenti b'HT-1 u AKU, nitisinone jevita l-akkumulazzjoni ta' metaboliti li jikkawżaw ħsara 'l isfel minn 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.

Id-difett bijokimiku f'HT-1 hu defiċjenza ta' fumarylacetooacetate hydrolase, li hu l-enzima finali tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone jevita l-akkumulazzjoni tal-intermedji tossici maleylacetooacetate u fumarylacetooacetate. Inkella dawn l-intermedji jinbidlu għal metaboliti tossici succinylacetone u succinylacetooacetate. Succinylacetone jinibixxi s-sintesi tal-passaġġ ta' porphyrin li jwassal ghall-akkumulazzjoni ta' 5-aminolevulinate.

Id-difett bijokimiku f'AKU huwa defiċjenza ta' homogentisate 1,2 dioxygenase, it-tielet enzima tal-passaġġ kataboliku ta' tyrosine. Nitisinone jipprejveni l-akkumulazzjoni tal-metabolit li jikkawża ħsara homogentisic acid (HGA), li nkella twassal għal okronosi tal-ġogħi u l-qarquċa u b'hekk l-iżvilupp tal-karatteristiċi kliniči tal-marda.

#### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'HT-1, it-trattament b'nitisinone twassal għal metabolizmu normalizzat ta' porphyrin bl-attività ta' erythrocyte synthase ta' porphobilinogen normali u 5 aminolevulinate fl-awrina, tnaqqis fit-tnejħha fl-awrina ta' succinylacetone, żieda fil-konċentrazzjoni ta' tyrosine fil-plažma u żieda fit-tnejħha fl-awrina tal-phenolic acids. Dejta disponibbli minn studju kliniku tindika li iktar minn 90% ta' succinylacetone fl-awrina tal-pazjenti kien normalizzat matul l-ewwel ġimgħa tat-trattament. Succinylacetone m'għandux ikun osservat fl-awrina jew fil-plažma meta d-doża ta' nitisinone tkun aġġustata kif suppost.

F'pazjenti b'AKU, it-trattament b'nitisinone inaqqs l-akkumulazzjoni ta' HGA. *Data* disponibbli minn studju kliniku turi tnaqqis ta' 99.7% ta' HGA fl-awrina, u tnaqqis ta' 98.8% ta' HGA fis-serum, wara trattament b'nitisinone meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll mhux ittrattati wara 12-il xahar ta' trattament.

#### Effikaċċja klinika u sigurtà f'HT-1

L-istudju kliniči kien open-label u mhux ikkontrollat. Il-frekwenza tad-dożaġġ fl-istudju kienet darbejn kuljum. Probabbiltajiet tas-soprapivenza wara sentejn, 4 u 6 snin ta' trattament b'nitisinone huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taħt.

Studju NTBC (N=250)			
Età fil-bidu tat-trattament	Sentejn	4 snin	6 snin
≤ xahrejn	93%	93%	93%
≤ 6 xhur	93%	93%	93%
> 6 xhur	96%	95%	95%
Globalment	94%	94%	94%

Dejta minn studju użata bħala kontroll storiku (van Spronsen et al., 1994) uriet il-probabbiltà ta' sopravivenza li ġejja.

Età fil-bidu tas-sintomi	Sena	Sentejn
< xahrejn	38%	29%
> 2-6 xhur	74%	74%
> 6 xhur	96%	96%

Instab ukoll li t-trattament b'nitisinone irriżultat f'riskju mnaqqas għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċċellulari (*hepatocellular carcinoma*, HCC) meta mqabbla mad-dejta storika dwar it-trattament bir-restrizzjoni tad-dieta waħidha. Instab li l-bidu bikri tat-trattament rriżulta f'riskju mnaqqas addizzjonali għall-iżvilupp ta' karċinoma epatoċċellulari.

Il-probabilità tal-ebda okkorrenza ta' HCC wara sentejn, 4 u 6 snin matul it-trattament b'nitisinone għal pazjenti b'età ta' 24 xahar jew inqas fil-bidu tat-trattament u għal dawk b'età ta' aktar minn 24 xahar fil-bidu tat-trattament, qed tintwera fit-tabella li ġejja:

Studju NTBC (N=250)							
	Numru ta' pazjenti fil-/wara				Probabbiltà ta' ebda HCC (intervall ta' kunkfidenza ta' 95%) wara		
	bidu	sentejn	4 snin	6 snin	sentejn	4 snin	6 snin
Il-pazjenti kollha	250	155	86	15	98% (95; 100)	94 (90; 98)	91 (81; 100)
Età fil-bidu ≤ 24 xahar	193	114	61	8	99% (98; 100)	99 (97; 100)	99 (94; 100)
Età fil-bidu > 24 xahar	57	41	25	8	92% (84; 100)	82 (70; 95)	75 (56; 95)

Fi sħarrig internazzjonali ta' pazjenti b'HT 1 fuq trattament ta' restrizzjoni tad-dieta waħedha, instab li HCC kienet għiet iddianjostikata fi 18% tal-pazjenti kollha li kellhom sentejn u aktar.

Twettaq studju fuq 19-il pazjent b'HT-1 biex jevalwa l-PK, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dožagg mogħti darba kuljum imqabbel ma' dožagg mogħti darbejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament importanti fl-AEs jew f-evalwazzjonijiet oħra jnjas tas-sigurtà bejn dožagg ta' darba kuljum u dak ta' darbejn kuljum. L-ebda pazjent ma kelleu livelli ta' succinylacetone (SA) li setgħu jiġu osservati fl-aħħar tal-perjodu ta' trattament ta' darba kuljum. L-istudju jindika li l-ghoti ta' darba kuljum hu sigur u effikaċi fl-etajiet kollha tal-pazjenti. Madankollu, id-dejta hi limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg.

#### Effikaċja klinika u sigurtà f'AKU

L-effikaċja u s-sigurtà ta' nitisinone 10 mg darba kuljum fit-trattament ta' pazjenti adulti b'AKU gew murija fi studju ta' 48 xahar, randomised, li fih l-evalwatur ma kienx jaf x'qed jingħata, ikkontrollat mingħajr trattament, bi grupp parallel, fuq 138 pazjent (69 ittrattati b'nitisinone). Il-punt finali primarju kien l-effett fuq il-livelli ta' HGA fl-awrina; kien osservat tnaqqis ta' 99.7% wara trattament b'nitisinone meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll mhux ittrattati wara 12-il xahar. It-trattament b'nitisinone intwera li għandu effett pozittiv statistikament sinifikanti fuq cAKUSSI, il-pigmentazzjoni tal-ġħajnejn, il-pigmentazzjoni tal-widnejn, l-osteopenija tal-ġenbejn, u n-numru ta' reġjuni fis-sinsla tad-dahar b'uġiġi meta mqabbel mal-kontroll mingħajr trattament. cAKUSSI huwa puntegg kompost li jinkludi pigmentazzjoni tal-ġħajnejn u tal-widnejn, ġebel fil-kliewi u fil-prostata, stenożi aortika, osteopenija, ksur fl-ġħadam, tiċċrit tat-tendons/ligamenti/muskoli, kifosi, skoljoži, sostituzzjonijiet tal-ġogi, u manifestazzjonijiet oħra ta' AKU. Għalhekk, il-livelli mnaqqsa ta' HGA f'pazjenti ttrattati b'nitisinone wasslu għal tnaqqis fil-process okronotiku u manifestazzjonijiet klinici mnaqqsa, li jsostni progressjoni mnaqqsa tal-marda.

Avvenimenti okulari, bħal keratopatija u uġiġi fl-ġħajnejn, infezzjonijiet, uġiġi ta' ras u żieda fil-piż kienu rrappurtati b'incidenta oħla f'pazjenti ttrattati b'nitisinone meta mqabbla ma' pazjenti mhux

ittrattati. Il-keratopatija wasslet għal twaqqif temporanju jew permanenti tat-trattament f'14% tal-pazjenti ttrattati b'nitisinone iżda kienet riversibbli meta twaqqaf nitisinone.

M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti b'età ta' > 70 sena.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ma sarux studji formal iċċi dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu u l-eliminazzjoni b'nitisinone. F'10 voluntiera rġiel b'saħħithom, wara l-ġhoti ta' doža waħda ta' kapsuli ta' nitisinone (1 mg /kg ta' piżi tal-ġisem) il-*half-life* terminali (medjan) ta' nitisinone fil-plażma kien ta' 54 siegħa (li tvarja minn 39 sa 86 siegħa). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni twettqet fuq grupp ta' 207 pazjenti li kellhom l-HT-1. It-tnejħiha u l-*half-life* ġew stabbiliti li huma 0.0956 Litri /kg ta' piżi tal-ġisem / kuljum u 52.1 sigħat rispettivament.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman u enzimi cDNA-expressed P450 urew metabolizmu limitat medjat minn CYP 3A4.

Abbaži ta' *data* minn studju kliniku dwar l-interazzjoni b'80 mg nitisinone fi stat fiss, nitisinone ikkawża żieda ta' 2.3 darbiet fl-AUC<sub>∞</sub> tas-sottostrat ta' CYP 2C9 tolbutamide, li jindika inibizzjoni moderata ta' CYP 2C9. Nitisinone ikkawża tnaqqis ta' madwar 30% fl-AUC<sub>∞</sub> ta' chlorzoxazone, li jindika induzzjoni dghajfa ta' CYP 2E1. Nitisinone ma jinibixx CYP 2D6 peress li l-AUC<sub>∞</sub> ta' metoprolol ma kinitx affettwata mill-ġhoti ta' nitisinone. L-AUC<sub>∞</sub> ta' furosemide żdiedet b'1.7 darbiet, u dan jindika inibizzjoni dghajfa ta' OAT1/OAT3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Abbaži ta' studji *in vitro*, nitisinone mhux mistenni li jinibixxi l-metabolizmu medjat minn CYP 1A2, 2C19 jew 3A4 jew li jinduci CYP 1A2, 2B6 jew 3A4/5. Nitisinone mhux mistenni li jinibixxi trasport medjat minn P-gp, BCRP jew OCT2. Il-konċentrazzjoni ta' nitisinone fil-plażma milħuqa f'ambjent kliniku mhix mistennija li tinibixxi t-trasport medjat minn OATP1B1, OATP1B3.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nitisinone wera tossiċità embriju-fetali fil-ġrieden u fil-fniek f'livelli tad-doža li kienu klinikament rilevanti. Fil-fniek, nitisinone ikkaġuna żieda fil-malformazzjonijiet relatati mad-doža (ernja umbilikali u gastroskiżi) minn livell ta' doža 2.5 darbiet oħħla mill-massimu rakkomandat fil-bniedem (2 mg/kg/kuljum).

Studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wera sopravivenza u t-tkabbir tal-frieh matul il-perjodu tal-ftim, li kienu mnaqqsa b'mod statistikament sinifikanti f'livelli ta' doža 125 u 25 darba oħħla, rispettivament, mid-doža massima rakkomandata fil-bniedem, b'tendenza lejn effett negattiv tas-sopravivenza tal-frieh li jibda mid-doža ta' 5 mg/kg/kuljum. Fil-firien, l-espożizzjoni permezz tal-ħalib irriżultat f'medja mnaqqsa tal-piżi tal-frieh u leżjonijiet tal-kornea.

L-ebda attività mutagenica ma ġiet osservata, iżda attività klastogenika dghajfa ġiet osservata fi studji *in vitro*. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' ġenotossiċità *in vivo* (fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden u fl-assaġġ tas-sinteżi mhux skedata tad-DNA tal-fwied tal-ġrieden). Nitisinone ma weriex potenzjal karċinoġeniku fi studju li dam 26 ġimħa dwar riskju ta' kanċer fi ġrienden transgenici (TgrasH2).

## 6. TAGħrif FARMAČEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropylmethylcellulose  
Glycerol  
Polysorbate 80  
Sodium benzoate (E211)  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate

Aroma tal-frawli (artificjali)  
Ilma ppurifikat

## 6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbi.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

Wara l-ewwel ftuħ, l-istabbiltà waqt l-użu hi perjodu wieħed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, il-prodott għandu jintrema.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżeen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friżza.

Aħżnu wieqaf.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fi

Flixkun kannella tal-ħgieg ta' 100 mL (tip III) b'għatu bil-kamin tal-HDPE abjad li ma jinfetahx mit-tfal b'sigill u b'evidenza ta' tbagħbis. Kull flixkun fih 90 mL suspensijni orali.

Kull pakkett fih flixkun wieħed, adapter tal-flixkun tal-LDPE wieħed u 3 siringi tal-ħalq tal-polypropylene (PP) (1 mL, 3 mL u 5 mL).

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor

Hemm bżonn ta' dispersjoni mill-ġdid qabel kull użu permezz ta' ċaqliq bis-sahha. Qabel id-dispersjoni mill-ġdid, il-prodott mediċinali jista' jidher bħala kejk solidu b'supernatant xi ftit opalex-xenti. Id-doża għandha tingħibed u tingħata immedjatamente wara d-dispersjoni mill-ġdid. Huwa importanti li ssegwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet mogħtija hawn taħt għall-preparazzjoni u l-ghoti tad-doża, sabiex tiżgura l-preċiżjoni tad-dożagg.

Huma pprovdu tliet siringi tal-ħalq (1 mL, 3 mL u 5 mL) għall-kejl preċiż tad-doża ordnata. Huwa rrakkomandat li l-professjonista fil-qasam mediku jaġhti parir lill-pazjent jew lil min jieħu ħsiebu dwar kif juža s-siringi tal-ħalq biex jiżgura li jingħata l-volum korrett.

Kif tipprepara flixkun ġdid ta' mediċina sabiex jintuża għall-ewwel darba:

**Qabel ma tieħu l-ewwel doża, għandek thawwad il-flixkun bis-sahha peress li meta jinhażen fit-tul, il-frak jifforma kejk solidu f'qiegħ il-flixkun.**

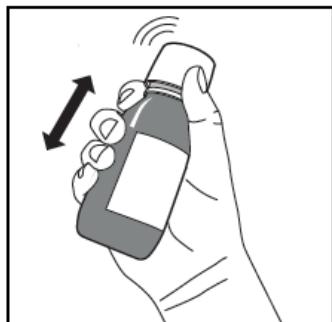


Figura A.

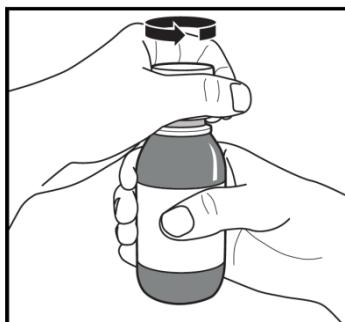


Figura B.

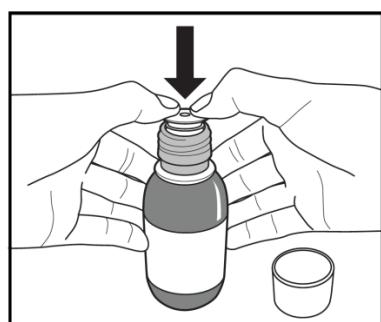


Figura C.

- Il-flixkun għandu jitneħħha mill-frigg, u d-data meta l-flixkun jinhareg mill-frigg għandha tinkiteb fuq it-tikketta tal-flixkun.
- Il-flixkun għandu jithawwad bis-saħħha għal tal-anqas **20 sekonda** sakemm il-kejk solidu fil-qiegħ tal-flixkun ikun inħall kompletament (Figura A).
- L-ġħatu bil-kamin reżistenti għat-tfal għandu jitneħħha billi jingħafas 'l isfel bis-saħħha u jiddawwar lejn ix-xellug (Figura B).
- Il-flixkun miftuh għandu jitpoġġa wieqaf fuq mejda, u l-adapter tal-plastik għandu jiġi mbuttat b'mod sod ġol-ġħonq tal-flixkun kemm jista' jkun (Figura C). Il-flixkun għandu jingħalaq bl-ġħatu bil-kamin li ma jinfetahx mit-tfal.

Għal dožaġġ sussegwenti ara l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt: 'Kif tipprepara doża ta' medicina'

#### Kif tipprepara doża ta' medicina



Figura D.

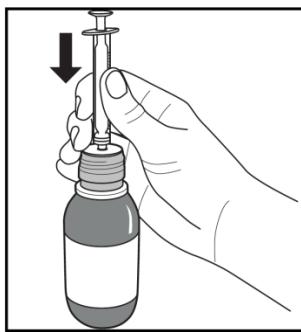


Figura E.

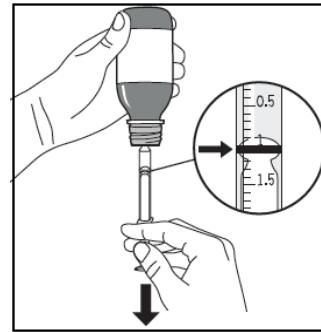


Figura F.

- Il-flixkun għandu jithawwad bis-saħħha għal **tal-anqas 5 sekondi** (Figura D).
- Immedjatament wara, il-flixkun għandu jinfetaħ billi jitneħħha l-ġħatu bil-kamin reżistenti għat-tfal.
- Il-planġer ġos-siringa tal-ħalq għandu jiġi mbuttat 'l isfel kompletament.
- Il-flixkun għandu jinżamm f'pożizzjoni wieqfa u s-siringa tal-ħalq għandha tiddahħhal b'mod sod fit-toqba tal-adapter, fin-naħha ta' fuq tal-flixkun (Figura E).
- Il-flixkun għandu jinqeħeb b'attenżjoni rasu 'l isfel bis-siringa tal-ħalq f'posta (Figura F).
- Sabiex tingħibed id-doża ordnata (mL), il-planġer għandu jingħibed **bil-mod** 'l isfel sakemm it-tarf ta' fuq taċ-ċirku l-iswed ikun eżattament livell mal-immarkar b'linja tad-doża (Figura F). Jekk jiġu osservati xi bżieżaq tal-arja ġos-siringa tal-ħalq mimlija, il-planġer għandu jerġa' jiġi mbuttat 'il fuq sakemm jitilqu l-bżieżaq tal-arja. Imbagħad il-planġer għandu jerġa' jiġi miġbūd 'l isfel sakemm iċ-ċirku l-iswed ikun eżattament f'livell mal-immarkar b'linja tad-doża.
- Il-flixkun għandu jerġa' jiddawwar f'pożizzjoni wieqfa, u s-siringa tal-ħalq għandha tinqala' billi tintlewa bil-mod 'il barra mill-flixkun.
- Id-doża għandha tingħata ġol-ħalq immedjatament (mingħajr dilwizzjoni) sabiex jiġi evitat t-taghqid fis-siringa tal-ħalq. Is-siringa tal-ħalq għandha titbattal **bil-mod** biex tkun tista' tittieħed id-doża; għafis rapidu tal-mediċina jista' jwassal sabiex persuna tifga.
- L-ġħatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal għandu jitpoġġa lura f'posta immedjatament wara l-użu. L-adapter tal-flixkun m'għandux jitneħħha.
- Il-flixkun jista' jinħażen f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C jew fi frigg.

#### Tindif

Is-siringa tal-ħalq għandha titnaddaf **immedjatament** bl-ilma. It-tubu u l-planġer għandhom jiġu sseparati u għandhom jitlaħalhu t-nejjn li huma bl-ilma. L-ilma żejjed għandu jitneħħha u s-siringa tal-ħalq għandha tiġi żarmata u tħallla tinxfek sakemm ikun hemm bżonn li terġa' tintrama għad-dožaġġ li jkun imiss.

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
L-Isvezja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

EU/1/04/303/005

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2005  
Data tal-aħħar tiġid: 21 ta' Jannar 2010

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

20/02/2023

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicijnali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabili ghall-hruġ tal-lott

**2 mg, 5 mg, 10 mg u 20 mg kapsuli ibsin:**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

L-Isvezja

**4 mg/mL suspensijsjoni orali:**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

L-Isvezja

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

L-Isvezja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi ghall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott medicinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ**

- Rapporti Perjodici Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodici aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott medicinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

- Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Āġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata specjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Orfadin 2 mg kapsuli iebsin

Orfadin 5 mg kapsuli iebsin

Orfadin 10 mg kapsuli iebsin

Orfadin 20 mg kapsuli iebsin

Nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 2 mg ta' nitisinone

Kull kapsula fiha 5 mg ta' nitisinone

Kull kapsula fiha 10 mg ta' nitisinone

Kull kapsula fiha 20 mg ta' nitisinone

**3. LISTA TA' ECĆIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fi frigġ.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA'L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGBID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGBID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Orfadin 2 mg kapsuli iebsin

Orfadin 5 mg kapsuli iebsin

Orfadin 10 mg kapsuli iebsin

Orfadin 20 mg kapsuli iebsin

Nitisinone

Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**5. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

2 mg: Aħżeen fi frigġ. Il-prodott jista' jinħażen għal perjodu wieħed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandu jintrema.

Data meta tneħha mill-frigġ:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Aħżeen fi frigġ. Il-prodott jista' jinħażen għal perjodu wieħed ta' 3 xhur f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandu jintrema.

Data meta tneħha mill-frigġ:

**6. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**7. IL-KONTENUT SKONT PARTI INDIVIDWALI**

60 kapsula

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Orfadin 4 mg/ml suspensjoni orali  
Nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml fih 4 mg nitisinone.

**3. LISTA TA' EĊCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni orali  
1 flixkun ta' 90 ml, 1 adapter ta' flixkun, 3 siringi tal-ħalq (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa qabel l-użu.  
Għal użu orali biss.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friżza.  
Żommu wieqaf.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

EU/1/04/303/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Orfadin 4 mg/ml

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Orfadin 4 mg/ml suspensjoni orali  
Nitisinone

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml fih 4 mg nitisinone.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni orali  
90 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa qabel l-użu.  
Għal użu orali biss.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friżza.  
Żommu wieqaf.

Il-prodott jista' jinħażen għal perjodu wieħed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, il-prodott għandu jintrema.  
Data meta jitneħha mill-frigġ:

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

EU/1/04/303/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

**Orfadin 2 mg kapsuli iebsin**  
**Orfadin 5 mg kapsuli iebsin**  
**Orfadin 10 mg kapsuli iebsin**  
**Orfadin 20 mg kapsuli iebsin**  
nitisinone

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Orfadin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Orfadin
3. Kif għandek tieħu Orfadin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Orfadin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Orfadin u għal xiex jintuża

Orfadin fih is-sustanza attiva nitisinone. Orfadin jintuża għat-trattament ta':

- marda rari msejħa tirosinemija ereditarja tip 1 fl-adulti, adolexxenti u fit-tfal (f'kull medda ta' età)
- marda rari msejħa alkaptionurja (AKU) fl-adulti

F'dan il-mard, ġismek ma jkunx kapaċi jkisser kompletament l-amino acid tyrosine (amino acids huma blokk tal-bini tal-proteini tagħna), b'hekk jifforma sustanzi ta' ħsara. Dawn is-sustanzi jakkumulaw f'ġismek. Orfadin jimbllokka t-tkissir ta' tyrosine u s-sustanzi li jagħmlu l-ħsara ma jiffurmawx.

Għat-trattament ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1, għandek issegwi dieta speċjali meta tkun qed tieħu din il-mediċina, għax tyrosine jibqa' f'ġismek. Din id-dieta speċjali hija bbażata fuq kontenut baxx ta' tyrosine u ta' phenylalanine (amino aċċidu iehor).

Għat-trattament ta' AKU, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex issegwi dieta speċjali.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Orfadin

#### Tieħux Orfadin

- jekk inti allerġiku/a għal nitisinone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, ara s- sezzjoni “Tqala u treddiġħ”.

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Orfadin.

- Għajnejk se jiġu ċeċċkjati minn oftalmologista qabel u b'mod regolari matul it-trattament b'nitisinone. Jekk ikollok għajnejk ħomor jew kwalunkwe sinjal iehor ta' effett fuq l-ġħajnejn,

ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal eżami tal-ghajnejn. Problemi ta' għajnejn, ara sezzjoni 4, jistgħu jkunu sinjal ta' kontroll inadegwat tad-dieta.

Matul it-trattament, sejrin jittieħdu lek kampjuni tad-demm sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament huwiex adegwaw u biex jaċċerta ruhu li m'hemm l-ebda effett sekondarju possibbli li jkun qed jikkawża disturbi tad-demm.

Jekk tirċievi Orfadin għat-trattament ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1, il-fwied tiegħek ser ikun iċċekkja f'intervalli regolari, għax il-marda taffettwa l-fwied.

It-tabib tiegħek għandu jagħmllekk żjara ta' segwit kull 6 xhur. Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji, huma rrakkommandati intervalli iqsar.

### **Mediċini oħra u Orfadin**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ġad-dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Orfadin jista' jinterferixxi mal-effett ta' mediċini oħra, bħal:

- Mediċini ghall-epilessija (bħal phenytoin)
- Mediċini kontra t-tagħqid tad-demm (bħal warfarin)

### **Orfadin ma' ikel**

Jekk tibda t-trattament billi tieħdu mal-ikel, huwa rrakkommandat li tkompli tieħdu flimkien mal-ikel tul il-kors kollu tat-trattament tiegħek.

### **Tqala u treddiġħ**

Is-sigurtà ta' din il-mediċina ma ġietx studjata f'nisa tqal u f'nisa li jkunu qeqħdin ireddgħu.

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Jekk toħroġ tqila, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, ara s- sezzjoni “Tiħux Orfadin”.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina għandha effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk tesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vistai, ssuqx u thaddimx magni, sakemm il-vista terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).

## **3. Kif għandek tieħu Orfadin**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għal tirosinemija ereditarja ta' tip 1, it-trattament b'din il-mediċina għandu jinbeda u jiġi mmaniġġat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-marda.

Għal tirosinemija ereditarja ta' tip 1, id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' 1 mg/kg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija mill-ħalq. It-tabib tiegħek sejjer jaġġustalek id-doża individwalment.

Hu rakkommandat li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkommandat li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjiet kuljum f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Għal AKU, id-doża rakkomandata hi ta' 10 mg darba kuljum.

Jekk ikollok problemi biex tibla' l-kapsuli, tista' tiftaħ il-kapsula u thallat it-trab ma' ammont żgħir ta' ilma jew ma' dieta tal-formula immedjatament qabel tieħodha.

### **Jekk tieħu Orfadin aktar milli suppost**

Jekk ġadt aktar milli suppost minn din il-mediciċina, inti għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek mill-iktar fis possibbi.

### **Jekk tinsa tieħu Orfadin**

M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu. Jekk tinsa tieħu doža, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

### **Jekk tieqaf tieħu Orfadin**

Jekk għandek l-impressjoni li l-mediciċina mhijiex qiegħda taħdem kif suppost, kellem lit-tabib tiegħek. La għandek tibdel id-doža u lanqas twaqqaq it-trattament mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediciċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbi**

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji relatati mal-ġħajnejn, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal eżami tal-ġħajnejn. Trattament b'nitisoni twassal għal livelli oħla ta' tyrosine fid-demm li jistgħu jikkawżaw sintomi relatati mal-ġħajnejn. F'pazjenti b'tirosinemija ereditarja tat-tip 1 (HT-1) huma rrappurtati b'mod komuni effetti sekondarji relatati mal-ġħajnejn (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100) kkawżati minn livelli ta' tyrosine oħla huma infjammazzjoni fl-ġħajnejn (konġuntivite), opacità u infjammazzjoni fil-kornea (keratite), sensitività għad-dawl (fotofoġija) u uġiġi fl-ġħajnejn. Infjammazzjoni tal-kappell tal-ġħajnejn (blefarite) huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

F'pazjenti b'AKU, irritazzjoni fl-ġħajnejn (keratopatija) u wġiġi fl-ġħajnejn huma effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

**Effetti sekondarji oħra rrappurtati f'pazjenti b'tirosinemija ereditarja ta' tip 1 huma elenkti hawn taħt:**

#### Effetti sekondarji komuni oħra

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlels (tromboċitopenja) u ċċelloli bojod tad-demm (lewkopenja), nuqqas ta' certi ċċelloli bojod tad-demm (granuloċitopenja).

#### Effetti sekondarji mhux komuni oħra

- żieda fin-numru ta' ċċelloli bojod tad-demm (lewkoċitosi),
- ħakk (prurite), infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite sfoljattiva), raxx.

**Effetti sekondarji oħra rrappurtati f'pazjenti b'AKU huma elenkti hawn taħt:**

#### Effetti sekondarji komuni oħra

- bronkite
- pulmonite
- ħakk, raxx

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbi li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

## **5. Kif taħżeen Orfadin**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-flixkun u fuq il-kaxxa tal-kartun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżeen fi frigġ (2°C - 8°C).

Il-prodott jista' jinħażen għal perjodu wieħed ta' xahrejn (għall-kapsula ta' 2 mg) jew 3 xhur (għall-kapsuli ta' 5 mg, 10 mg u 20 mg) f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandu jintrema.

Tinsiex tikteb fuq il-flixkun id-data ta' meta neħħejtu minn ġol-frigġ.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuža. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fihi Orfadin**

- Is-sustanza attiva hi nitisinone.  
*Orfadin 2 mg*: Kull kapsula fiha 2 mg ta' nitisinone.  
*Orfadin 5 mg*: Kull kapsula fiha 5 mg ta' nitisinone.  
*Orfadin 10 mg*: Kull kapsula fiha 10 mg ta' nitisinone.  
*Orfadin 20 mg*: Kull kapsula fiha 20 mg ta' nitisinone.
  
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:  
Kontenut tal-kapsula: Starch, pregelatinised (mill-maize).  
Qoxra tal-kapsula: ġelatina, titanium dioxide (E 171).  
Linka tal-istampar: iron oxide (E 172), shellac, propylene glycol, idrossidu tal-ammonju.

### **Kif jidher Orfadin u l-kontenut tal-pakkett**

Il-kapsuli huma bojod, opaki, ibsin u magħmula minn ġelatina, bil-kliem "NTBC" u l-qawwa "2 mg", "5 mg", "10 mg" jew "20 mg", stampata bl-iswed fuqhom. Il-kapsula fiha trab abjad jew abjad jaġhti fil-griż.

Il-kapsuli huma ppakkjati fi fliexken tal-plastik b'għotjien li ma jistgħux jitbagħħbsu. Kull flixkun fih 60 kapsula.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
L-Isvezja

### **Manifattur**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' 10/2020**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicīna tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

### Orfadin 4 mg/mL suspensjoni orali nitisinone

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Orfadin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Orfadin
3. Kif għandek tieħu Orfadin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Orfadin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Orfadin u għal xiex jintuża**

Orfadin fih is-sustanza attiva nitisinone. Orfadin jintuża għat-trattament ta':

- marda rari msejħa tirosinemija ereditarja tip 1 fl-adulti, adolexxenti u fit-tfal (f'kull medda ta' età)
- marda rari msejħa alkaptionurja (AKU) fl-adulti

F'dan il-mard, ġismek ma jkunx kapaċi jkisser kompletament l-amino acid tyrosine (amino acids huma blokok tal-bini tal-proteini tagħna), b'hekk jifforma sustanzi ta' ħsara. Dawn is-sustanzi jakkumulaw f' ġismek. Orfadin jimblokka t-tkissir ta' tyrosine u s-sustanzi li jagħmlu l-ħsara ma jiffurmawx.

Għat-trattament ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1, għandek issegwi dieta specjalisti meta tkun qed tieħu din il-mediċina, għax tyrosine jibqa' f' ġismek. Din id-dieta specjalisti hija bbażata fuq kontenut baxx ta' tyrosine u ta' phenylalanine (amino acid ieħor).

Għat-trattament ta' AKU, it-tabib tiegħek jista' jaġħid parir biex issegwi dieta specjalisti.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Orfadin**

##### **Tiħux Orfadin**

- jekk inti allergiku/a għal nitisinone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, ara s- sezzjoni “Tqala u treddiġħ”.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Orfadin.

- Ghajnejk se jiġu cċeikkjati minn oftalmologista qabel u b'mod regolari matul it-trattament b'nitisinone. Jekk ikollok ghajnejk ħomor jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' effett fuq l-ghajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatamente għal eżami tal-ghajnejn. Problemi ta' għajnejn, ara sezzjoni 4, jistgħu jkunu sinjal ta' kontroll inadegwat tad-dieta.

Matul it-trattament, sejrin jittieħdulek kampjuni tad-demm sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament huwiex adegwat u biex jaċċerta ruħu li m'hemm l-ebda effett sekondarju possibbli li jkun qed jikkawża disturbi tad-demm.

Jekk tirċievi Orfadin għat-trattament ta' tirosinemija ereditarja ta' tip 1, il-fwied tiegħek ser ikun iċċekkja f'intervalli regolari, għax il-marda taffettwa l-fwied.

It-tabib tiegħek għandu jagħmllekk żjara ta' segwit kull 6 xhur. Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji, huma rrakkomandati intervalli iqasar.

### **Mediċini oħra u Orfadin**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Orfadin jista' jinterferixxi mal-effett ta' mediċini oħra, bħal:

- Mediċini għall-epilessija (bħal phenytoin)
- Mediċini kontra t-tagħqid tad-demm (bħal warfarin)

### **Orfadin ma' ikel**

Huwa rrakkomandat li s-suspensjoni orali tittieħed mal-ikel.

### **Tqala u treddiġ**

Is-sigurtà ta' din il-mediċina ma ġietx studjata f'nisa tqal u f'nisa li jkunu qegħdin ireddgħu. Jekk jogħġgbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Jekk toħroġ tqila, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatamente.

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, ara s- sezzjoni “Tiħux Orfadin”.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina għandha effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk tesperjenza effetti sekondarji li jaffettwaw il-vistai, ssuqx u thaddimx magni, sakemm il-vista terġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).

### **Orfadin fih sodium, glycerol u sodium benzoate**

Dan il-prodott mediċinali fih 0.7 mg (0.03 mmol) ta' sodium f'kull mL.

Doža ta' 20 mL ta' suspensjoni orali (10 g ta' glycerol) jew aktar tista' tikkawża wǵiġi ta' ras, dardir u dijarrea.

Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-ġilda u tal-ghajnejn) fi trabi tat-twelid bis-suffejra li jitwieldu qabel iż-żmien u dawk li jitwieldu wara l-perjodu normali ta' tqala u din tista' tiżviluppa f'kernicterus (hsara fil-moħħ dovuta għal depożiti ta' bilirubina fil-moħħ). Il-livelli tal-bilirubina (sustanza li tikkawża s-sfurija tal-ġilda jekk tkun preżenti f'livelli għoljin) fid-demmin tat-tarbijs tat-twelid se jiġu mmonitorjati mill-qrib. Jekk il-livelli jkunu ogħla b'mod notevoli milli suppost ikunu, b'mod speċjali fi trabi prematuri b'fatturi ta' riskju bħal aċidożi (pH baxx wisq fid-demmin) u livell baxx ta' albumina (proteina fid-demmin), tiġi kkunsidrata t-trattament bil-kapsuli Orfadin minnflok suspensjoni orali sakemm il-livelli ta' bilirubin fil-plasma jiġu normalizzati.

### **3. Kif għandek tieħu Orfadin**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Segwi l-istruzzjonijiet mogħtija hawn taht bir-reqqa għall-preparazzjoni u l-ghoti tad-doža, sabiex tiżgura li tingħata d-doža korretta.**

Għal tirosinemija ereditarja ta' tip 1, it-trattament b'din il-mediċina għandha timbeda u tiġi mmaniġġata minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-marda.

Għal tirosinemija ereditarja ta' tip 1, id-doża rakkodata ta' kuljum hija ta' 1 mg/kg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija mill-ħalq. It-tabib tiegħek sejjer jaġġustalek id-doża individwalment.

Hu rakkodata li tagħti d-doża darba kuljum. Madankollu, minħabba d-dejta limitata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg, hu rakkodata li taqsam id-doża totali ta' kuljum f'żewġ għotjet kuljum f'din il-poplazzjoni ta' pazjenti.

Għal AKU, id-doża rakkodata hi ta' 10 mg darba kuljum.

Is-suspensjoni orali tittieħed b'siringa tal-ħalq direttament fil-ħalq mingħajr dilwizzjoni.

**Orfadin m'għandux jigi injettat. Twahħħalx labra mas-siringa.**

#### **Kif tipprepara d-doża li trid tingħata**

Id-doża li t-tabib tiegħek jordnalek biex tieħu għandha tingħata f'**mL ta' suspensjoni** u mhux f'mg. Dan peress li s-siringa tal-ħalq li tintuża biex tingħib id-doża korretta mill-flixkun hija mmarkata f'**mL**. **Jekk ir-riċetta tiegħek hija f'mg, ikkuntattja lill-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek għal parir.**

Il-pakkett fih flixkun ta' mediciċina b'għatu, adapter tal-flixkun u tliet siringi tal-ħalq (1 mL, 3 mL u 5 mL). Dejjem uža waħda mis-siringi tal-ħalq pprovduti biex tieħu l-mediciċina.

- Is-siringa tal-ħalq ta' 1 mL (l-iżgħar siringa tal-ħalq) hija mmarkata minn 0.1 mL sa 1 mL bi gradwazzjonijiet minuri ta' 0.01 mL. Tintuża għall-kejl ta' doži ta' inqas minn jew sa 1 mL.
- Is-siringa tal-ħalq ta' 3 mL (is-siringa tal-ħalq tad-daqs tan-nofs), hija mmarkata minn 1 mL sa 3 mL bi gradwazzjonijiet minuri ta' 0.1 mL. Tintuża għall-kejl ta' doži ta' aktar minn 1 mL u sa 3 mL.
- Is-siringa tal-ħalq ta' 5 mL (l-akbar siringa tal-ħalq), hija mmarkata minn 1 mL sa 5 mL bi gradwazzjonijiet minuri ta' 0.2 mL. Tintuża għall-kejl ta' doži ta' aktar minn 3 mL.

Huwa importanti li tuża s-siringa tal-ħalq korretta meta tieħu l-mediciċina. It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek sejjer jagħtki parir dwar liema siringa tal-ħalq għandek tuża skont id-doża li jkun ordnalek.

#### **Kif tipprepara flixkun ġdid ta' mediciċina sabiex jintuża għall-ewwel darba:**

Qabel ma tieħu l-ewwel doża, għandek thawwad il-flixkun bis-saħħha peress li meta jinħażen fit-tul, il-frak jifforma kejk solidu f'qiegħ il-flixkun. Segwi l-istruzzjonijiet hawn taħt:



Figura A.

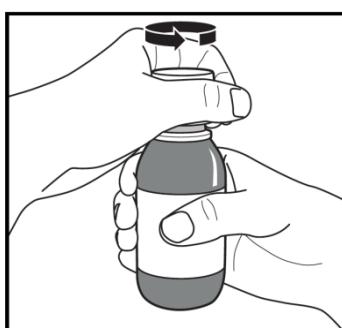


Figura B.

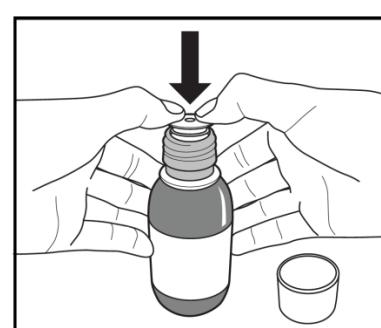


Figura C.

1. Neħħi l-flixkun mill-frigħ. Osserva d-data meta toħroġ il-flixkun mill-frigħ fuq it-tikketta tal-flixkun.
2. Hawwad il-flixkun bis-saħħha għal tal-anqas **20 sekonda** sakemm il-kejk solidu fil-qiegħ tal-flixkun ikun inħall kompletament (Figura A).
3. Neħħi l-ħħatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal billi tagħfsu 'l iffel b'mod sod u ddawwru lejn ix-xellug (Figura B).
4. Poggi l-flixkun miftuh fuq mejda. Imbotta l-adapter tal-plastik b'mod sod lejn l-ġħonq tal-flixkun sa fejn tkun tista' (Figura C) u aghħlaq il-flixkun bl-ħħatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.

Għal dožagg sussegwenti ara l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt: ‘Kif tipprepara doža ta’ medicina’.

#### Kif tipprepara doža ta’ medicina



Figura D.

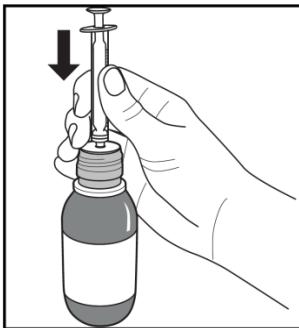


Figura E.

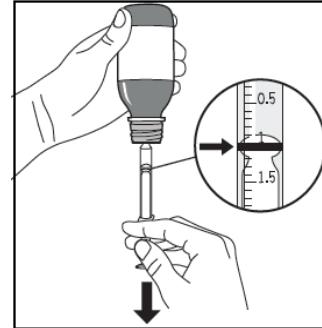


Figura F.

1. Hawwad il-flixkun bis-saħħha għal **tal-anqas 5 sekondi** (Figura D).
2. Immedjatament wara, iftaħ il-flixkun billi tneħhi l-ġħatu bil-kamin li ma jinfetahx mit-tfal.
3. Imbotta l-planġer ġos-siringa tal-ħalq kollu kemm hu.
4. Żomm il-flixkun f’pożizzjoni wieqfa u daħħal is-siringa tal-ħalq b’mod sod fit-toqba, fin-naħha ta’ fuq tal-flixkun (Figura E).
5. Dawwar b’attenzjoni l-flixkun rasu ’l isfel bis-siringa tal-ħalq mdahħħla (Figura F).
6. Sabiex tiġbed id-doža ordnata (mL), iġbed il-planġer **bil-mod** ’l isfel sakemm it-tarf ta’ fuq taċ-ċirku l-iswed ikun eżattament livell mal-immarkar b’linja tad-doža (Figura F). Jekk tara xi bżieżaq tal-arja ġos-siringa tal-ħalq mimljija, imbotta l-planġer ’il fuq sakemm jitilqu l-bżieżaq tal-arja. Imbagħad erga’ mbotta l-planġer ’l isfel sakemm ic-ċirku l-iswed ikun eżattament f’livell mal-immarkar b’linja tad-doža.
7. Erġa’ dawwar il-flixkun f’pożizzjoni wieqfa. Aqla’ s-siringa tal-ħalq billi tilwiha bil-mod ’il barra mill-flixkun.
8. Id-doža għandha tingħata gol-ħalq immedjatament (mingħajr dilwizzjoni) sabiex jiġi evitat għaqid fis-siringa tal-ħalq. Is-siringa tal-ħalq għandha titbattal **bil-mod** biex tkun tista’ tittieħed id-doža; ghafis rapidu tal-mediċina jista’ jwassal sabiex persuna tifga.
9. Poġġi lura f’postu l-ġħatu bil-kamin li ma jinfetahx mit-tfal immedjatament wara l-użu. L-adapter tal-flixkun ma għandux jitneħħha.
10. Il-flixkun jista’ jinħażen f’temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 25°C).

#### **Tindif:**

Naddaf is-siringa tal-ħalq **immedjatament** bl-ilma. Issepara t-tubu u l-planġer u laħlaħħom it-tnejn li huma bl-ilma. Neħħi l-ilma żejed u ħalli s-siringa tal-ħalq żarmata tinxef sakemm ikkolok bżonn terġa’ tarmaha għad-dožagg li jmiss.

#### **Jekk tieħu Orfadin aktar milli suppost**

Jekk ġadu aktar milli suppost minn din il-mediċina, inti għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek mill-iktar fis possibbli.

#### **Jekk tinsa tieħu Orfadin**

M’għandek tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu. Jekk tinsa tieħu doža, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tieqaf tieħu Orfadin**

Jekk għandek l-impressjoni li l-mediċina mhijiex qiegħda taħdem kif suppost, kellem lit-tabib tiegħek. La għandek tibdel id-doža u lanqas twaqqaf it-trattament mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji relatati mal-ġħajnejn, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal eżami tal-ġħajnejn. Trattament b'nitisinone twassal għal livelli oħla ta' tyrosine fid-demm li jistgħu jikkawżaw sintomi relatati mal-ġħajnejn. F'pazjenti b'tirosinemija ereditarja tat-tip 1 (HT-1) huma rrappurtati b'mod komuni effetti sekondarji relatati mal-ġħajnejn (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100) kkawżati minn livelli ta' tyrosine oħla huma infjammazzjoni fl-ġħajnejn (konġuntivite), opaċċata u infjammazzjoni fil-kornea (keratite), sensitività għad-dawl (fotofobija) u uġiġ fl-ġħajnejn. Infjammazzjoni tal-kappell tal-ġħajnejn (blefarite) huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100).

F'pazjenti b'AKU, irritazzjoni fl-ġħajnejn (keratopatija) u wġiġ fl-ġħajnejn huma effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

#### **Effetti sekondarji oħra rrappurtati f'pazjenti b'tirosinemija ereditarja ta' tip 1 huma elenkti hawn taħt:**

##### Effetti sekondarji komuni oħra

- tnaqqis fin-numru ta' plejlets (tromboċitopenja) u ċelloli bojod tad-demm (lewkopenja), nuqqas ta' certi ċelloli bojod tad-demm (granuloċitopenja).

##### Effetti sekondarji mhux komuni oħra

- žieda fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demm (lewkoċitosi),
- ħakk (prurite), infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite sfoljattiva), raxx.

#### **Effetti sekondarji oħra rrappurtati f'pazjenti b'AKU huma elenkti hawn taħt:**

##### Effetti sekondarji komuni oħra

- bronkite
- pulmonite
- ħakk, raxx

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

#### **5. Kif taħżeen Orfadin**

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-flixxun u fuq il-kaxxa tal-kartun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżeen fi frigg (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friža.

Żomm il-flixxun wieqaf.

Wara li tinfetah għall-ewwel darba, il-mediciċina tista' tinhażen għal perjodu wieħed ta' xahrejn f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C, u wara dan, għandha tintrema.

Tinsiex tikteb fuq il-flixkun id-data ta' meta neħħejtu minn ġol-frigġ.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispīżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Orfadin**

- Is-sustanza attiva hi nitisinone. Kull mL fih 4 mg ta' nitisinone.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hydroxypropyl methylcellulose, glycerol (ara sezzjoni 2), polysorbate 80, sodium benzoate (E211) (ara sezzjoni 2), citric acid monohydrate, sodium citrate (ara sezzjoni 2), aroma tal-frawli (artifiċjali) u ilma ppurifikat.

### **Kif jidher Orfadin u l-kontenut tal-pakkett**

Is-suspensjoni orali hi suspensjoni opaka bajda ftit eħxen. Qabel ma thawwad il-flixkun, tista' tkun tidher qisha kejk solidu fil-qiegħ u likwidu xi ftit opalex-xenti.

Hija pprovduta fi flixkun tal-ħġiegħ kannella ta' 100 mL b'għatu abjad bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixkun fih 90 mL ta' suspensjoni.

Kull pakkett fih flixkun wieħed, adapter tal-flixkun wieħed u tliet siringi tal-ħalq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

### **Manifattur**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

L-Isvezja

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

L-Isvezja

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' 10/2020**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

#### **ANNESS IV**

**KONKLUŽJONIJIET DWAR IT-TALBA GHAL SENA TA' ESKLUSSIVITÀ TAD-DATA  
PPREŽENTATI MILL-AĞENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĆINI**

**Konklużjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:**

- **sena wahda ta' esklussività tad-data**

Is-CHMP irreveda d-data sottomessa mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 10(5) tad-Direttiva 2001/83/KE, u jqis li l-istudji kliniči mwettqa b'rabta mal-indikazzjoni l-ġdida kienu sinifikanti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.