

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orfadin 2 mg tvrdé tobolky
Orfadin 5 mg tvrdé tobolky
Orfadin 10 mg tvrdé tobolky
Orfadin 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 2 mg.
Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 5 mg.
Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 10 mg.
Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůsvitné tobolky (6x16 mm) černě označené „NTBC 2mg“ na jedné straně tobolky.
Bílé neprůsvitné tobolky (6x16 mm) černě označené „NTBC 5mg“ na jedné straně tobolky.
Bílé neprůsvitné tobolky (6x16 mm) černě označené „NTBC 10mg“ na jedné straně tobolky.
Bílé neprůsvitné tobolky (6x16 mm) černě označené „NTBC 20mg“ na jedné straně tobolky.
Tobolky obsahují bílý či téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hereditární tyrosinemie typu 1 (HT-1)

Přípravek Orfadin je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů (jakéhokoli věkového rozmezí) s potvrzenou diagnózou hereditární tyrosinemie typu 1 (HT-1) kombinované s dietním omezením tyrosinu a fenylalaninu.

Alkaptonurie (AKU)

Přípravek Orfadin je indikován k léčbě dospělých pacientů s alkaptonurií (AKU).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

HT-1:

Léčbu nitisinonem má zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s HT-1.

Léčba všech genotypů nemoci se má zahájit co nejdříve, aby se zvýšila celková doba přežití a předešlo se komplikacím, jako je selhání jater, karcinom jater a onemocnění ledvin. Vedle léčby nitisinonem je nutno nasadit dietu s nízkým obsahem fenylalaninu a tyrosinu; kromě toho je třeba sledovat obsah aminokyseliny v plazmě (viz body 4.4 a 4.8).

Úvodní dávka u HT-1

Doporučená úvodní denní dávka pro děti i dospělé je 1 mg/kg tělesné hmotnosti/den podávaná perorálně. Dávku nitisinonu je nutno jednotlivě upravit. Doporučuje se podávat dávku jednou denně. Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

Úprava dávky u HT-1

Při pravidelném sledování je třeba zjišťovat sukcinylaceton v moči, testovat funkci jater a měřit hladinu alfa-fetoproteinu (viz bod 4.4). Lze-li sukcinylaceton v moči zjistit i jeden měsíc po zahájení léčby nitisinonem, má se dávka nitisinonu zvýšit na 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Na základě zhodnocení všech biochemických parametrů je možné, že se má zvýšit na 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den. U všech pacientů se však tato dávka má považovat za maximální dávku. Je-li biochemická odezva uspokojivá, dávka se má upravit pouze podle zvýšení tělesné hmotnosti.

Během zavádění léčby, po převodu z dávkování dvakrát denně na jednou denně nebo dojde-li ke zhoršení stavu, může však být kromě výše uvedených testů nutné také úzce sledovat všechny dostupné biochemické parametry (tj. sukcinylaceton v plazmě, 5-aminolevulinát v moči (ALA) a porfobilinogen v erytrocytech (činnost PBG-syntázy).

AKU:

Léčba nitisinonem má být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s AKU.

Doporučená dávka u dospělé populace s AKU je 10 mg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Žádná zvláštní doporučení pro dávkování pacientům vyššího věku nebo pacientům s poruchou funkce ledvin či jater neexistují.

Pediatrická populace

HT-1: Doporučené dávkování v mg/kg tělesné hmotnosti je u dětí stejné jako u dospělých. Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

AKU: Bezpečnost a účinnost přípravku Orfadin nebyly u dětí s AKU ve věku od 0 do 18 let stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tobolku lze otevřít a její obsah rozmíchat v malém množství vody nebo v předepsané dietě bezprostředně před požitím.

Přípravek Orfadin je také k dispozici ve formě perorální suspenze 4 mg/ml pro pediatrické a další pacienty, kteří mají problémy s polykáním tobolek.

Začne-li se proto při léčbě podávat nitisinon s jídlem, doporučuje se zachovat tento způsob podávání, viz bod 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Matky užívající nitisinon nesmí kojit (viz body 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kontrolní návštěva má probíhat každých 6 měsíců; kratší intervaly mezi návštěvami jsou doporučeny v případě výskytu nežádoucích účinků.

Monitorování hladiny tyrosinu v plazmě

Doporučuje se, aby před zahájením léčby nitisinonem a poté pravidelně nejméně jednou ročně byla provedena prohlídka očí pomocí štěrbinové lampy. Pacienta, u něhož se během léčby nitisinonem projeví porucha zraku, má okamžitě vyšetřit oftalmolog.

HT-1: Je třeba ověřit, zda pacient dodržuje svůj dietní režim, a změřit koncentraci tyrosinu v plazmě. Je-li hladina tyrosinu v plazmě nad 500 mikromol/l, je třeba nasadit dietu s větším omezením tyrosinu a fenylalaninu. Nedoporučuje se snižovat koncentraci tyrosinu v plazmě snížením či vysazením nitisinonu, neboť vzhledem k metabolické poruše by se klinický stav pacienta mohl zhoršit.

AKU: U pacientů, u nichž se rozvinou keratopatie, je třeba sledovat plazmatickou hladinu tyrosinu. Aby se hladina tyrosinu v plazmě udržela pod 500 mikromol/l, lze zavést dietní omezení příjmu tyrosinu a fenylalaninu. Kromě toho má být nitisinon dočasně vysazen a léčba může být znovu zahájena, jakmile příznaky ustoupí.

Monitorování jater

HT-1: Funkci jater je třeba pravidelně sledovat pomocí testů jaterní funkce a zobrazování jater. Doporučuje se také sledovat koncentrace alfa-fetoproteinu v séru. Zvýšení koncentrace alfa-fetoproteinu v séru může znamenat, že léčba je nedostatečná. Pacienty se zvyšující se hodnotou alfa-fetoproteinu nebo známkami uzlíků v játrech je třeba vždy vyšetřit vzhledem k možné hepatální malignitě.

Monitorování trombocytů a leukocytů

U pacientů s HT-1 i AKU se doporučuje pravidelně sledovat počet trombocytů a leukocytů, neboť při klinickém hodnocení HT-1 bylo zjištěno několik případů reverzibilní trombocytopenie a leukopenie.

Souběžné použití s jinými léčivými přípravky

Nitisinon je středně silný inhibitor CYP 2C9. Léčba nitisinonem proto může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných hlavně cytochromem CYP 2C9. Pacienti léčení nitisinonem, kteří jsou souběžně léčení léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem metabolizovanými cytochromem CYP 2C9, jako je např. warfarin a fenytoin, mají být pečlivě sledováni. Může být potřebná úprava dávky těchto souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nitisinon se metabolizuje *in vitro* pomocí CYP 3A4, takže při podávání nitisinonu společně s inhibitory nebo induktory tohoto enzymu je možné, že bude muset být upravena jeho dávka.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem 80 mg v ustáleném stavu je nitisinon středně silný inhibitor CYP 2C9 (2,3násobné zvýšení AUC tolbutamidu), proto může léčba nitisinonem způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných hlavně cytochromem CYP 2C9 (viz bod 4.4).

Nitisinon je slabý induktor CYP 2E1 (30% snížení AUC chlorzoxazonu) a slabý inhibitor OAT1 a OAT3 (1,7násobné zvýšení AUC furosemidu), nitisinon však neinhibuje CYP 2D6 (viz bod 5.2).

Žádné formální studie potravinových interakcí přípravku Orfadin tvrdé tobolky nebyly provedeny. Nitisinon byl však podáván s jídlem při získávání údajů o účinnosti a bezpečnosti. Začne-li se proto při léčbě přípravkem Orfadin tvrdé tobolky podávat nitisinon s jídlem, doporučuje se zachovat tento způsob podávání, viz bod 4.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání nitisinonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Orfadin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu nitisinonem. Nitisinon u člověka prochází přes placentu.

Kojení

Není známo, zda se nitisinon vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly nepříznivé postnatální účinky po vystavení nitisinonu v mléku. Matky užívající nitisinon proto nesmí kojit, neboť riziko pro kojene dítě nelze vyloučit (viz body 4.3 a 5.3).

Fertilita

Neexistují žádné údaje o tom, že by nitisinon ovlivňoval fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Orfadin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Oční nežádoucí účinky (viz bod 4.8) mohou nepříznivě působit na zrak a pokud je zrak ovlivněn, nemá pacient řídit nebo obsluhovat stroje, dokud účinek nevyjmizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Svým způsobem účinku nitisinon zvyšuje hladiny tyrosinu u všech pacientů léčených nitisinonem. Nežádoucí účinky související s očima, např. konjunktivitida, zákal rohovky, keratitida, fotofobie a bolest očí související se zvýšenými hodnotami tyrosinu, jsou proto časté jak u pacientů s HT-1, tak u pacientů s AKU. U populace pacientů s HT-1 patří mezi jiné časté nežádoucí účinky trombocytopenie, leukopenie a granulocytopenie. Exfoliativní dermatitida se může objevit méně často.

Nežádoucí podmínky uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedené níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a absolutní frekvence a jsou založeny na údajích z klinických hodnocení u pacientů s HT-1 a AKU a postmarketingového použití u HT-1. Frekvence se definuje jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nepříznivé nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému MedDRA	Frekvence u HT-1	Frekvence u AKU¹	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace		Časté	Bronchitida, pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté		Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Méně časté		Leukocytóza
Poruchy oka	Časté		Konjunktivitida, zákal oční rohovky, keratitida, fotofobie
		Velmi časté ²	Keratopatie
	Časté	Velmi časté ²	Bolest oka
	Méně časté		Blefaritida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté		Exfoliativní dermatitida, erytematózní vyrážka
	Méně časté	Časté	Pruritus, vyrážka
Vyšetření	Velmi časté	Velmi časté	Zvýšené hodnoty tyrosinu

¹Frekvence vychází z jedné klinické studie u AKU.

²Zvýšená hladina tyrosinu je spojena s nežádoucími účinky souvisejícími s očima. Pacienti ve studii u AKU neměli dietní omezení příjmu tyrosinu a fenylalaninu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Léčba nitisinonem vede ke zvýšené hladině tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu se u pacientů s HT-1 a AKU spojuje s nežádoucími účinky spojenými s očima, např. zákalem rohovky a hyperkeratotickými lézemi. Omezením tyrosinu a fenylalaninu ve stravě by se měla omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie pomocí snížení hladin tyrosinu (viz bod 4.4).

V klinických studiích u HT-1 byla granulocytopenie pouze méně často vážná ($<0,5 \times 10^9/l$) a nebyla spojována s infekcemi. Nežádoucí účinky postihující třídu orgánových systémů MedDRA „Poruchy krve a lymfatického systému“ během pokračující léčby pomocí nitisinonu ustoupily.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u HT-1 je založen zejména na pediatrické populaci, protože léčba nitisinonem má být zahájena, jakmile je stanovena diagnóza dědičné tyrosinémie typu 1 (HT-1). Klinická studie ani postmarketingové údaje nenasvědčují tomu, že bezpečnostní profil je jiný v různých dílčích skupinách pediatrické populace nebo jiný než bezpečnostní profil u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Náhodné požití nitisinonu jedinci na normální dietě s neomezeným obsahem tyrosinu a fenylalaninu způsobí zvýšenou hladinu tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu byla spojena s toxicitou pro oči, kůži a nervový systém. Omezením tyrosinu a fenylalaninu v dietě by se měla omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie. Žádné informace o specifické léčbě předávkování nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus; Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, ATC kód: A16AX04.

Mechanismus účinku

Nitisinon je kompetitivní inhibitor 4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenázy, což je druhý krok v metabolismu tyrosinu. Tím, že inhibuje normální katabolismus tyrosinu u pacientů s HT-1 a AKU, nitisinon brání akumulaci škodlivých metabolitů mechanismu 4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenázy vzniklých ve směru metabolické dráhy.

Biochemická porucha u HT-1 je nedostatek hydrolázy fumarylacetoacetátu, která je konečným enzymem katabolické tyrosinové látkové výměny. Nitisinon brání akumulaci toxických meziproduktů maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. Tyto meziprodukty se jinak přeměňují na toxické metabolity sukcinylaceton a sukcinylacetoacetát. Sukcinylaceton inhibuje látkovou výměnu syntézy porfyriu, vedoucí k akumulaci 5-aminolevulinátu.

Biochemickou poruchou u AKU je nedostatek homogentisátu 1,2-dioxygenázy, třetího enzymu katabolické dráhy tyrosinu. Nitisinon brání akumulaci škodlivého metabolitu kyseliny homogentisové (HGA), který by jinak vedl k ochrnutí kloubů a chrupavek, a tím k rozvoji klinických známek onemocnění.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s HT-1 vede léčba nitisinonem k normalizaci metabolismu porfyriu s normální činností erytrocytové porfobilinogenové syntázy a močového 5-aminolevulinátu, sníženému vylučování sukcinylacetonu močí, zvýšené koncentraci tyrosinu v plazmě a zvýšenému vylučování fenolkyselin

moči. Údaje dostupné z klinické studie indikují, že u více než 90 % pacientů byl sukcinylaceton v moči normalizován během prvního týdne léčby. Po správném upravení dávky nemá být sukcinylaceton v moči ani plasmě prokazatelný.

U pacientů s AKU snižuje léčba nitisinonem akumulaci HGA. Dostupné údaje z klinické studie ukazují, že po 12měsíční léčbě nitisinonem došlo ve srovnání s neléčenými kontrolními pacienty k 99,7% poklesu HGA v moči a 98,8% poklesu HGA v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost u HT-1

Klinická studie byla otevřená a nekontrolovaná. Frekvence dávkování ve studii byla dvakrát denně. Pravděpodobnosti přežití po 2, 4 a 6 letech léčby nitisinonem jsou shrnuty v tabulce níže.

Studie NTBC (N = 250)			
Věk na začátku léčby	2 roky	4 roky	6 let
≤ 2 měsíce	93 %	93 %	93 %
≤ 6 měsíce	93 %	93 %	93 %
> 6 měsíců	96 %	95 %	95 %
Celkem	94 %	94 %	94 %

Data ze studie použítá jako historická kontrola (van Spronsen et al., 1994) ukázala následující pravděpodobnost přežití.

Věk při nástupu příznaků	1 rok	2 roky
< 2 měsíce	38 %	29 %
> 2–6 měsíců	74 %	74 %
> 6 měsíců	96 %	96 %

Bylo dále zjištěno, že ve srovnání s historickými údaji o léčbě pouhým dietním omezením měla léčba nitisinonem za následek i snížení rizika vývoje hepatocelulárního karcinomu. Bylo zjištěno, že včasným zahájením léčby se riziko vývoje hepatocelulárního karcinomu dále snížilo.

Pravděpodobnost, že se během 2, 4 a 6 let nevyskytne v průběhu léčby nitisinonem u pacientů ve věku 24 měsíců nebo mladších na začátku léčby a u pacientů starších než 24 měsíců na začátku léčby hepatocelulární karcinom, je uvedena v následující tabulce:

Studie NTBC (N=250)							
	Počet pacientů				Pravděpodobnost nevýskytu hepatocelulárního karcinomu (95 % interval spolehlivosti)		
	na začátku	za 2 roky	za 4 roky	za 6 let	za 2 roky	za 4 roky	za 6 let
Všichni pacienti	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Počáteční věk ≤ 24 měsíců	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Počáteční věk > 24 měsíců	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V mezinárodním průzkumu pacientů s HT-1 léčených pomocí samotné diety bylo zjištěno, že hepatocelulární karcinom byl diagnostikován u 18 % všech pacientů ve věku 2 roky a starších.

U 19 pacientů s HT-1 byla provedena studie pro vyhodnocení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti podávání jednou denně v porovnání s podáváním dvakrát denně. Mezi podáváním jednou denně a dvakrát denně se nevyskytly žádné klinicky významné rozdíly v oblasti nežádoucích účinků nebo jiných bezpečnostních hodnocení. U žádného pacienta nebyla na konci fáze léčby jednou denně zjištěna detekovatelná hladina sukcinylacetonu (SA). Studie ukazuje, že podávání jednou denně je

bezpečné a účinné u všech věkových skupin pacientů. Data jsou však u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg omezená.

Klinická účinnost a bezpečnost u AKU

Účinnost a bezpečnost 10 mg nitisinonu podávaného jednou denně při léčbě dospělých pacientů s AKU byly prokázány v randomizované, pro hodnotitele zaslepené, 48měsíční studii s paralelními skupinami bez kontrolní léčby u 138 pacientů (69 léčených nitisinonem). Primárním cílovým ukazatelem byl účinek na hladinu HGA v moči; po 12 měsících léčby nitisinonem byl pozorován 99,7% pokles ve srovnání s neléčenými kontrolními pacienty. Ukázalo se, že léčba nitisinonem má ve srovnání s neléčenou kontrolou statisticky významný pozitivní účinek na cAKUSSI, pigmentaci očí, pigmentaci uší, osteopenii kyčle a počet oblastí páteře s bolestí. Skóre cAKUSSI je kompozitní skóre zahrnující pigmentaci očí a uší, ledvinové a prostatické kameny, aortální stenózu, osteopenii, zlomeniny kostí, ruptury šlach/vazů/svalů, kyfózu, skoliózu, náhrady kloubů a další projevy AKU. Snížená hladina HGA u pacientů léčených nitisinonem tedy vedla k redukci ochrnotického procesu a k omezení klinických projevů, což podpořilo sníženou progresi onemocnění.

Oční příhody, jako je keratopatie a bolest očí, infekce, bolest hlavy a přírůstek tělesné hmotnosti, byly hlášeny s vyšší incidencí u pacientů léčených nitisinonem než u neléčených pacientů. Keratopatie vedla k dočasnému nebo trvalému přerušení léčby u 14 % pacientů léčených nitisinonem, ale byla reverzibilní po vysazení nitisinonu.

U pacientů ve věku > 70 let nejsou k dispozici žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Formální studie absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nitisinonu nebyly provedeny.

U 10 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví po podání jediné dávky tobolek nitisinonu (1 mg/kg tělesné hmotnosti) byl terminální poločas (střední) nitisinonu v plazmě 54 hodin (v rozmezí od 39 do 86 hodin). Populační farmakokinetická analýza byla provedena na skupině 207 pacientů s HT-1. Pro clearance a poločas byly zjištěny hodnoty 0,0956 l/kg tělesné hmotnosti/den, respektive 52,1 hodin.

Studie *in vitro* s použitím mikrozomů lidských jater a enzymů P450 získaných z cDNA ukázaly omezený metabolismus zprostředkovaný enzymem CYP 3A4.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem 80 mg v ustáleném stavu způsobil nitisinon 2,3násobné zvýšení AUC_{∞} CYP 2C9 substrátu tolbutamidu, což ukazuje na středně silnou inhibici CYP 2C9. Nitisinon způsobil přibližně 30% snížení AUC_{∞} chlorzoxazonu, což ukazuje na slabou indukci CYP 2E1. Nitisinon neinhibuje CYP 2D6, protože AUC_{∞} metoprololu nebyla podáním nitisinonu ovlivněna. AUC_{∞} furosemidu se zvýšila 1,7násobně, což ukazuje na slabou inhibici OAT1/OAT3 (viz body 4.4 a 4.5).

Na základě studií *in vitro* se nepředpokládá, že by nitisinon inhiboval metabolismus zprostředkovaný CYP 1A2, 2C19 nebo 3A4, nebo indukoval CYP 1A2, 2B6 či 3A4/5. Nepředpokládá se, že by nitisinon inhiboval transport zprostředkovaný P-gp, BCRP nebo OCT2. Nepředpokládá se, že by plazmatická koncentrace nitisinonu dosažená v klinických podmínkách způsobila inhibici transportu zprostředkovaného OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při klinicky relevantních dávkách nitisinonu byla zjištěna embryofetální toxicita u myši a králíků. U králíků nitisinon vyvolal s dávkou spojené zvýšení malformací (umbilikální hernie a gastrochíza), počínající při dávce 2,5krát vyšší, než je doporučená dávka pro člověka (2 mg/kg tělesné hmotnosti/den).

Studie prenatalního a postnatalního vývoje u myši ukázaly statisticky významné zkrácení přežívání a snížení růstu u mláďat po odstavení při dávkách 125 a 25krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka. Tato tendence k negativnímu účinku na přežívání mláďat se začala projevovat při

dávce od 5 mg/kg/den. U potkanů způsobilo vystavení mléku sníženou střední hmotností mláďat a korneální léze.

Ve studiích *in vitro* nebyly zpozorovány žádné mutagenní účinky, ale zjistil se slabý klastogenní účinek. Nebyly zjištěny žádné důkazy genotoxicity *in vivo* (analýza mikronukleí u myši a neplánovaná syntetická analýza DNA myších jater). Ve 26týdenní studii karcinogenity u transgenních myši (TgrasH2) se neprokázal karcinogenní potenciál nitisinonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Obal tobolek

želatina

oxid titaničitý (E171)

Potisk

černý oxid železitý (E172),

šelak,

propylenglykol

koncentrovaný roztok amoniaku.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Během doby použitelnosti může pacient uchovávat tobolek po jedno období 2 měsíce (u tobolek síly 2 mg) nebo 3 měsíce (u tobolek sil 5 mg, 10 mg a 20 mg) při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se přípravek musí zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s LDPE víčkem odolným proti zneužití, obsahující 60 tobolek.

Každé balení obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 19. ledna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22/10/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orfadin 4 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje nitisinonum 4 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje:

sodík 0,7 mg (0,03 mmol)

glycerol 500 mg

natrium-benzoát 1 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Bílá, mírně viskózní, neprůhledná suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hereditární tyrosinemie typu 1 (HT-1)

Přípravek Orfadin je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů (jakéhokoli věkového rozmezí) s potvrzenou diagnózou hereditární tyrosinemie typu 1 (HT-1) kombinované s dietním omezením tyrosinu a fenylalaninu.

Alkaptonurie (AKU)

Přípravek Orfadin je indikován k léčbě dospělých pacientů s alkaptonurií (AKU).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

HT-1:

Léčbu nitisinonem má zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s HT-1.

Léčba všech genotypů nemoci se má zahájit co nejdříve, aby se zvýšila celková doba přežití a předešlo se komplikacím, jako je selhání jater, karcinom jater a onemocnění ledvin. Vedle léčby nitisinonem je nutno nasadit dietu s nízkým obsahem fenylalaninu a tyrosinu; kromě toho je třeba sledovat obsah aminokyselin v plazmě (viz body 4.4 a 4.8).

Úvodní dávka u HT-1

Doporučená úvodní denní dávka pro děti i dospělé je 1 mg/kg tělesné hmotnosti/den podávaná perorálně. Dávku nitisinonu je nutno jednotlivě upravit. Doporučuje se podávat dávku jednou denně. Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

Úprava dávky u HT-1

Při pravidelném sledování je třeba zjišťovat sukcinylaceton v moči, testovat funkci jater a měřit hladinu alfa-fetoproteinu (viz bod 4.4). Lze-li sukcinylaceton v moči zjistit i jeden měsíc po zahájení

léčby nitisinonem, má se dávka nitisinonu zvýšit na 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Na základě zhodnocení všech biochemických parametrů je možné, že se má zvýšit na 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den. U všech pacientů se však tato dávka má považovat za maximální dávku. Je-li biochemická odezva uspokojivá, dávka se má upravit pouze podle zvýšení tělesné hmotnosti.

Během zavádění léčby, po převodu z dávkování dvakrát denně na jednou denně nebo dojde-li ke zhoršení stavu, může však být kromě výše uvedených testů nutné také úzce sledovat všechny dostupné biochemické parametry (tj. sukcinylaceton v plazmě, 5-aminolevulinát v moči (ALA) a porfobilinogen v erythrocytech (činnost PBG-syntázy).

AKU:

Léčba nitisinonem má být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s AKU.

Doporučená dávka u dospělé populace s AKU je 10 mg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Žádná zvláštní doporučení pro dávkování pacientům vyššího věku nebo pacientům s poruchou funkce ledvin či jater neexistují.

Pediatrická populace

HT-1: Doporučené dávkování v mg/kg tělesné hmotnosti je u dětí stejné jako u dospělých.

Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

AKU: Bezpečnost a účinnost přípravku Orfadin nebyly u dětí s AKU ve věku od 0 do 18 let stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Suspenze se podává pacientovi perorálně bez naředění pomocí stříkačky pro perorální podání.

Stříkačky pro perorální podání o objemu 1 ml, 3 ml a 5 ml jsou přiloženy v balení k odměření přesné dávky v ml v souladu s předepsaným dávkováním. Stříkačky pro perorální podání mají stupnici po 0,01 ml; 0,1 ml a 0,2 ml.

Tabulka uvedená níže obsahuje převod dávek (mg/ml) pro tři velikosti stříkaček pro perorální podání:

Tabulky převodu dávek pro jednotlivé tři velikosti stříkaček pro perorální podání:

1ml stříkačka pro perorální podání (stupnice po 0,01 ml)	Dávka přípravku Orfadin		3ml stříkačka pro perorální podání (stupnice po 0,1 ml)	Dávka přípravku Orfadin		5ml stříkačka pro perorální podání (stupnice po 0,2 ml)	Dávka přípravku 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,	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			

Důležité informace o návodu pro použití:

Před každým použitím se vyžaduje provedení redisperze důkladným protřepáním. Před redisperzí může léčivý přípravek vypadat jako kompaktní usazenina s mírně opalizujícím supernatantem. Dávka má být natažena a podána ihned po redisperzi. Je důležité pečlivě dodržovat instrukce pro přípravu a podání dávky uvedené v bodě 6.6, aby byla zajištěna přesnost dávkování.

Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník poradil pacientovi nebo pečovateli, jak používat stříkačky pro perorální podání tak, aby se zajistilo podání správného objemu a aby byl předpis uveden v ml.

Orfadin je také dostupný ve 2mg, 5mg, 10mg a 20mg tobolkách, pokud jsou považovány za vhodnější pro pacienta.

Doporučuje se podávat perorální suspenzi s jídlem, viz bod 4.5.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

K stříkačce pro perorální podání nemá být připojena žádná jehla, intravenózní linka nebo jiný prostředek pro parenterální podání.

Přípravek Orfadin je určen pouze pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Matky užívající nitisinon nesmí kojit (viz body 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kontrolní návštěva má probíhat každých 6 měsíců; kratší intervaly mezi návštěvami jsou doporučeny v případě výskytu nežádoucích účinků.

Monitorování hladiny tyrosinu v plazmě

Doporučuje se, aby před zahájením léčby nitisinonem a poté pravidelně nejméně jednou ročně byla provedena prohlídka očí pomocí štěrbinové lampy. Pacienta, u něhož se během léčby nitisinonem projeví porucha zraku, má okamžitě vyšetřit oftalmolog.

HT-1: Je třeba ověřit, zda pacient dodržuje svůj dietní režim, a změřit koncentraci tyrosinu v plazmě. Je-li hladina tyrosinu v plazmě nad 500 mikromol/l, je třeba nasadit dietu s větším omezením tyrosinu a fenylalaninu. Nedoporučuje se snižovat koncentraci tyrosinu v plazmě snížením či vysazením nitisinonu, neboť vzhledem k metabolické poruše by se klinický stav pacienta mohl zhoršit.

AKU: U pacientů, u nichž se rozvinou keratopatie, je třeba sledovat plazmatickou hladinu tyrosinu. Aby se hladina tyrosinu v plazmě udržela pod 500 mikromol/l, lze zavést dietní omezení příjmu tyrosinu a fenylalaninu. Kromě toho má být nitisinon dočasně vysazen a léčba může být znovu zahájena, jakmile příznaky ustoupí.

Monitorování jater

HT-1: Funkci jater je třeba pravidelně sledovat pomocí testů jaterní funkce a zobrazování jater. Doporučuje se také sledovat koncentrace alfa-fetoproteinu v séru. Zvýšení koncentrace alfa-fetoproteinu v séru může znamenat, že léčba je nedostatečná. Pacienty se zvyšující se hodnotou alfa-fetoproteinu nebo známkami uzlíků v játrech je třeba vždy vyšetřit vzhledem k možné hepatální malignitě.

Monitorování trombocytů a leukocytů

U pacientů s HT-1 i AKU se doporučuje pravidelně sledovat počet trombocytů a leukocytů, neboť při klinickém hodnocení HT-1 bylo zjištěno několik případů reverzibilní trombocytopenie a leukopenie.

Souběžné použití s jinými léčivými přípravky

Nitisinon je středně silný inhibitor CYP 2C9. Léčba nitisinonem proto může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných hlavně cytochromem CYP 2C9. Pacienti léčení nitisinonem, kteří jsou souběžně léčení léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem metabolizovanými cytochromem CYP 2C9, jako je např. warfarin a fenytoin, mají být pečlivě sledováni. Může být potřebná úprava dávky těchto souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem:

Glycerol

Jeden ml obsahuje 500 mg. Dávka 20 ml perorální suspenze (10 g glycerolu) nebo více může způsobit bolest hlavy, podráždění žaludku a průjem.

Sodík

Jeden ml obsahuje 0,7 mg (0,03 mmol).

Natrium-benzoát

Jeden ml obsahuje 1 mg. Zvýšení bilirubinu po jeho uvolnění z albuminu působením kyseliny benzoové a jejích solí může zvýšit žloutenku u předčasně narozených novorozenců a u novorozenců, narozených v termínu se žloutenkou, a může vést k jádrovému ikteru (depozita nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni). Proto má velký význam pečlivé monitorování plazmatických hladin bilirubinu u novorozenců. Před zahájením léčby je třeba stanovit hladinu bilirubinu: v případě významně zvýšených plazmatických hladin bilirubinu, zvláště u předčasně narozených pacientů s rizikovými faktory, jako je acidóza a nízká hladina albuminu, má být místo podání perorální suspenze zvážena léčba adekvátně odváženou částí tobolky přípravku Orfadin, dokud nedojde k normalizaci plazmatických hladin nekonjugovaného bilirubinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nitisinon se metabolizuje *in vitro* pomocí CYP 3A4, takže při podávání nitisinonu společně s inhibitory nebo induktory tohoto enzymu je možné, že bude muset být upravena jeho dávka.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem 80 mg v ustáleném stavu je nitisinon středně silný inhibitor CYP 2C9 (2,3násobné zvýšení AUC tolbutamidu), proto může léčba nitisinonem způsobit zvýšené plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných hlavně cytochromem CYP 2C9 (viz bod 4.4).

Nitisinon je slabý induktor CYP 2E1 (30% snížení AUC chlorzoxazonu) a slabý inhibitor OAT1 a OAT3 (1,7násobné zvýšení AUC furosemidu), nitisinon však neinhibuje CYP 2D6 (viz bod 5.2).

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost perorální suspenze nitisinonu, ale užití spolu s jídlem vede k nižší míře absorpce a následně k menšímu kolísání sérových koncentrací v rámci dávkovacího intervalu. Proto se doporučuje, aby byla perorální suspenze užívána s jídlem, viz bod 4.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání nitisinonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Orfadin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu nitisinonem. Nitisinon u člověka prochází přes placentu.

Kojení

Není známo, zda se nitisinon vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly nepříznivé postnatální účinky po vystavení nitisinonu v mléku. Matky užívající nitisinon proto nesmí kojit, neboť riziko pro kojené dítě nelze vyloučit (viz body 4.3 a 5.3).

Fertilita

Neexistují žádné údaje o tom, že by nitisinon ovlivňoval fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Orfadin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Oční nežádoucí účinky (viz bod 4.8) mohou nepříznivě působit na zrak a pokud je zrak ovlivněn, nemá pacient řídit nebo obsluhovat stroje, dokud účinek nevyumizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Svým způsobem účinku nitisinon zvyšuje hladiny tyrosinu u všech pacientů léčených nitisinonem. Nežádoucí účinky související s očima, např. konjunktivitida, zákal rohovky, keratitida, fotofobie a bolest očí související se zvýšenými hodnotami tyrosinu, jsou proto časté jak u pacientů s HT-1, tak u pacientů s AKU. U populace pacientů s HT-1 patří mezi jiné časté nežádoucí účinky trombocytopenie, leukopenie a granulocytopenie. Exfoliativní dermatitida se může objevit méně často.

Nežádoucí podmínky uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedené níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a absolutní frekvence a jsou založeny na údajích z klinických hodnocení u pacientů s HT-1 a AKU a postmarketingového použití u HT-1. Frekvence se definuje jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nepříznivé nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému MedDRA	Frekvence u HT-1	Frekvence u AKU ¹	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace		Časté	Bronchitida, pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté		Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie
	Méně časté		Leukocytóza
Poruchy oka	Časté		Konjunktivitida, zákal oční rohovky, keratitida, fotofobie
		Velmi časté ²	Keratopatie
	Časté	Velmi časté ²	Bolest oka
	Méně časté		Blefaritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté		Exfoliativní dermatitida, erytematózní vyrážka
	Méně časté	Časté	Pruritus, vyrážka
Vyšetření	Velmi časté	Velmi časté	Zvýšené hodnoty tyrosinu

¹Frekvence vychází z jedné klinické studie u AKU.

²Zvýšená hladina tyrosinu je spojena s nežádoucími účinky souvisejícími s očima. Pacienti ve studii u AKU neměli dietní omezení příjmu tyrosinu a fenylalaninu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Léčba nitisinonem vede ke zvýšené hladině tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu se u pacientů s HT-1 a AKU spojuje s nežádoucími účinky spojenými s očima, např. zákal rohovky a hyperkeratotickými lézemi. Omezením tyrosinu a fenylalaninu ve stravě by se měla omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie pomocí snížení hladin tyrosinu (viz bod 4.4).

V klinických studiích u HT-1 byla granulocytopenie pouze méně často vážná ($<0,5 \times 10^9/l$) a nebyla spojována s infekcemi. Nežádoucí účinky postihující třídu orgánových systémů MedDRA „Poruchy krve a lymfatického systému“ během pokračující léčby pomocí nitisinonu ustoupily.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u HT-1 je založen zejména na pediatrické populaci, protože léčba nitisinonem má být zahájena, jakmile je stanovena diagnóza dědičné tyrosinémie typu 1 (HT-1). Klinická studie ani postmarketingové údaje nenasvědčují tomu, že bezpečnostní profil je jiný v různých dílčích skupinách pediatrické populace nebo jiný než bezpečnostní profil u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Náhodné požití nitisinonu jedinci na normální dietě s neomezeným obsahem tyrosinu a fenylalaninu způsobí zvýšenou hladinu tyrosinu. Zvýšená hladina tyrosinu byla spojena s toxicitou pro oči, kůži a nervový systém. Omezením tyrosinu a fenylalaninu v dietě by se měla omezit toxicita spojená s tímto druhem tyrosinémie. Žádné informace o specifické léčbě předávkování nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus; Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, ATC kód: A16AX04.

Mechanismus účinku

Nitisinon je kompetitivní inhibitor 4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenázy, což je druhý krok v metabolismu tyrosinu. Tím, že inhibuje normální katabolismus tyrosinu u pacientů s HT-1 a AKU, nitisinon brání akumulaci škodlivých metabolitů mechanismu 4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenázy vzniklých ve směru metabolické dráhy.

Biochemická porucha u HT-1 je nedostatek hydrolázy fumarylacetoacetátu, která je konečným enzymem katabolické tyrosinové látkové výměny. Nitisinon brání akumulaci toxických meziproductů maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. Tyto meziproducty se jinak přeměňují na toxické metabolity sukcinylaceton a sukcinylacetoacetát. Sukcinylaceton inhibuje látkovou výměnu syntézy porfyrinu, vedoucí k akumulaci 5-aminolevulinátu.

Biochemickou poruchou u AKU je nedostatek homogentisátu 1,2-dioxygenázy, třetího enzymu katabolické dráhy tyrosinu. Nitisinon brání akumulaci škodlivého metabolitu kyseliny homogentisové (HGA), který by jinak vedl k ochronóze kloubů a chrupavek, a tím k rozvoji klinických známek onemocnění.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s HT-1 vede léčba nitisinonem k normalizaci metabolismu porfyrinu s normální činností erytrocytové porfobilinogenové syntázy a močového 5-aminolevulinátu, sníženému vylučování sukcinylacetonu močí, zvýšené koncentraci tyrosinu v plazmě a zvýšenému vylučování fenolkyselin močí. Údaje dostupné z klinické studie indikují, že u více než 90 % pacientů byl sukcinylaceton v moči normalizován během prvního týdne léčby. Po správném upravení dávky nemá být sukcinylaceton v moči ani plazmě prokazatelný.

U pacientů s AKU snižuje léčba nitisinonem akumulaci HGA. Dostupné údaje z klinické studie ukazují, že po 12měsíční léčbě nitisinonem došlo ve srovnání s neléčenými kontrolními pacienty k 99,7% poklesu HGA v moči a 98,8% poklesu HGA v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost u HT-1

Klinická studie byla otevřená a nekontrolovaná. Frekvence dávkování ve studii byla dvakrát denně. Pravděpodobnosti přežití po 2, 4 a 6 letech léčby nitisinonem jsou shrnuty v tabulce níže.

Studie NTBC (N = 250)			
Věk na začátku léčby	2 roky	4 roky	6 let
≤ 2 měsíce	93 %	93 %	93 %
≤ 6 měsíce	93 %	93 %	93 %
> 6 měsíců	96 %	95 %	95 %
Celkem	94 %	94 %	94 %

Data ze studie použítá jako historická kontrola (van Spronsen et al., 1994) ukázala následující pravděpodobnost přežití.

Věk při nástupu příznaků	1 rok	2 roky
< 2 měsíce	38 %	29 %
> 2–6 měsíců	74 %	74 %
> 6 měsíců	96 %	96 %

Bylo dále zjištěno, že ve srovnání s historickými údaji o léčbě pouhým dietním omezením měla léčba nitisinonem za následek i snížení rizika vývoje hepatocelulárního karcinomu. Bylo zjištěno, že včasným zahájením léčby se riziko vývoje hepatocelulárního karcinomu dále snížilo.

Pravděpodobnost, že se během 2, 4 a 6 let nevyskytne v průběhu léčby nitisinonem u pacientů ve věku 24 měsíců nebo mladších na začátku léčby a u pacientů starších než 24 měsíců na začátku léčby hepatocelulární karcinom, je uvedena v následující tabulce:

Studie NTBC (N=250)							
	Počet pacientů				Pravděpodobnost nevýskytu hepatocelulárního karcinomu (95 % interval spolehlivosti)		
	na začátku	za 2 roky	za 4 roky	za 6 let	za 2 roky	za 4 roky	za 6 let
Všichni pacienti	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Počáteční věk ≤ 24 měsíců	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Počáteční věk > 24 měsíců	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

V mezinárodním průzkumu pacientů s HT-1 léčených pomocí samotné diety bylo zjištěno, že hepatocelulární karcinom byl diagnostikován u 18 % všech pacientů ve věku 2 roky a starších.

U 19 pacientů s HT-1 byla provedena studie pro vyhodnocení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti podávání jednou denně v porovnání s podáváním dvakrát denně. Mezi podáváním jednou denně a dvakrát denně se nevyskytly žádné klinicky významné rozdíly v oblasti nežádoucích účinků nebo jiných bezpečnostních hodnocení. U žádného pacienta nebyla na konci fáze léčby jednou denně zjištěna detekovatelná hladina sukcinylacetonu (SA). Studie ukazuje, že podávání jednou denně je bezpečné a účinné u všech věkových skupin pacientů. Data jsou však u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg omezená.

Klinická účinnost a bezpečnost u AKU

Účinnost a bezpečnost 10 mg nitisinonu podávaného jednou denně při léčbě dospělých pacientů s AKU byly prokázány v randomizované, pro hodnotitele zaslepené, 48měsíční studii s paralelními skupinami bez kontrolní léčby u 138 pacientů (69 léčených nitisinonem). Primárním cílovým ukazatelem byl účinek na hladinu HGA v moči; po 12 měsících léčby nitisinonem byl pozorován 99,7% pokles ve srovnání s neléčenými kontrolními pacienty. Ukázalo se, že léčba nitisinonem má ve srovnání s neléčenou kontrolou statisticky významný pozitivní účinek na cAKUSSI, pigmentaci očí, pigmentaci uší, osteopenii kyčle a počet oblastí páteře s bolestí. Skóre cAKUSSI je kompozitní skóre zahrnující pigmentaci očí a uší, ledvinové a prostatické kameny, aortální stenózu, osteopenii, zlomeniny kostí, ruptury šlach/vazů/svalů, kyfózu, skoliózu, náhrady kloubů a další projevy AKU. Snížená hladina HGA u pacientů léčených nitisinonem tedy vedla k redukci ochroutického procesu a k omezení klinických projevů, což podpořilo sníženou progresi onemocnění.

Oční příhody, jako je keratopatie a bolest očí, infekce, bolest hlavy a přírůstek tělesné hmotnosti, byly hlášeny s vyšší incidencí u pacientů léčených nitisinonem než u neléčených pacientů. Keratopatie vedla k dočasnému nebo trvalému přerušení léčby u 14 % pacientů léčených nitisinonem, ale byla reverzibilní po vysazení nitisinonu.

U pacientů ve věku > 70 let nejsou k dispozici žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Formální studie absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nitisinonu nebyly provedeny.

U 10 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví po podání jediné dávky tobolek nitisinonu (1 mg/kg tělesné hmotnosti) byl terminální poločas (střední) nitisinonu v plazmě 54 hodin (v rozmezí od 39 do 86 hodin). Populační farmakokinetická analýza byla provedena na skupině 207 pacientů s HT-1. Pro clearance a poločas byly zjištěny hodnoty 0,0956 l/kg tělesné hmotnosti/den, respektive 52,1 hodin.

Studie *in vitro* s použitím mikrozomů lidských jater a enzymů P450 získaných z cDNA ukázaly omezený metabolismus zprostředkovaný enzymem CYP 3A4.

Na základě údajů ze studie klinických interakcí s nitisinonem 80 mg v ustáleném stavu způsobil nitisinon 2,3násobné zvýšení AUC_{∞} CYP 2C9 substrátu tolbutamidu, což ukazuje na středně silnou inhibici CYP 2C9. Nitisinon způsobil přibližně 30% snížení AUC_{∞} chlorzoxazonu, což ukazuje na slabou indukci CYP 2E1. Nitisinon neinhibuje CYP 2D6, protože AUC_{∞} metoprololu nebyla podáním nitisinonu ovlivněna. AUC_{∞} furosemidu se zvýšila 1,7násobně, což ukazuje na slabou inhibici OAT1/OAT3 (viz body 4.4 a 4.5).

Na základě studií *in vitro* se nepředpokládá, že by nitisinon inhiboval metabolismus zprostředkovaný CYP 1A2, 2C19 nebo 3A4, nebo indukoval CYP 1A2, 2B6 či 3A4/5. Nepředpokládá se, že by nitisinon inhiboval transport zprostředkovaný P-gp, BCRP nebo OCT2. Nepředpokládá se, že by plazmatická koncentrace nitisinonu dosažená v klinických podmínkách způsobila inhibici transportu zprostředkovaného OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při klinicky relevantních dávkách nitisinonu byla zjištěna embryofetální toxicita u myší a králíků. U králíků nitisinon vyvolal s dávkou spojené zvýšení malformací (umbilikální hernie a gastrochíza), počínající při dávce 2,5krát vyšší, než je doporučená dávka pro člověka (2 mg/kg tělesné hmotnosti/den).

Studie prenatalního a postnatalního vývoje u myší ukázaly statisticky významné zkrácení přežívání a snížení růstu u mláďat po odstavení při dávkách 125 a 25krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka. Tato tendence k negativnímu účinku na přežívání mláďat se začala projevovat při dávce od 5 mg/kg/den. U potkanů způsobilo vystavení mléku sníženou střední hmotností mláďat a korneální léze.

Ve studiích *in vitro* nebyly zpozorovány žádné mutagenní účinky, ale zjistil se slabý klastogenní účinek. Nebyly zjištěny žádné důkazy genotoxicity *in vivo* (analýza mikronukleí u myší a neplánovaná syntetická analýza DNA myších jater). Ve 26týdenní studii karcinogenity u transgenních myší (TgrasH2) se neprokázal karcinogenní potenciál nitisinonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelóza
Glycerol
Polysorbát 80
Natrium-benzoát (E211)
Monohydrát kyseliny citronové
Natrium-citrát
Umělé jahodové aroma
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření je stabilita přípravku maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte ve vzpřímené poloze.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 ml hnědá skleněná lahvička (třídy III) s bílým HDPE dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem a s kroužkem originality. Jedna lahvička obsahuje 90 ml perorální suspenze.
Jedno balení obsahuje jednu LDPE lahvičku, adaptér na lahvičku a 3 polypropylenové (PP) stříkačky pro perorální podání (1 ml, 3 ml a 5 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před každým použitím se vyžaduje provedení redisperze důkladným protřepáním. Před redisperzí může léčivý přípravek vypadat jako kompaktní usazenina s mírně opalizujícím supernatantem. Dávka má být natažena a podána ihned po redisperzi. Je důležité pečlivě dodržovat níže uvedené instrukce pro přípravu a podání dávky, aby byla zajištěna přesnost dávkování.

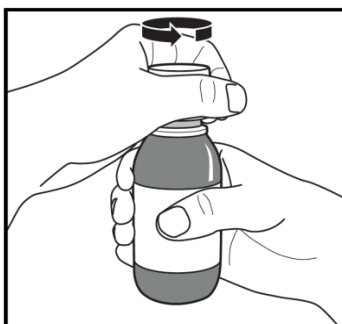
Přiloženy jsou tři stříkačky pro perorální podání (1 ml, 3 ml a 5 ml) pro přesné odměření předepsané dávky. Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník poradil pacientovi nebo ošetřovateli, jak používat stříkačku pro perorální podání tak, aby se zajistilo podání správného objemu.

Jak připravit novou lahvičku léku pro první použití:

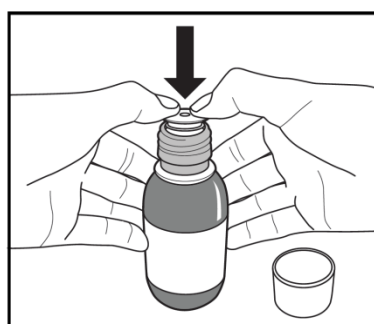
Před užitím první dávky lahvičkou energicky zatřepejte, protože během dlouhodobého uchovávání částice vytvoří kompaktní usazeninu na dně lahvičky.



Obrázek A.



Obrázek B.



Obrázek C.

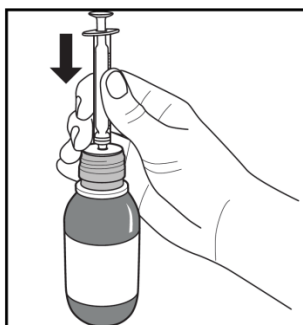
1. Lahvička se vyjme z chladničky. Na štítek na lahvičce se poznamená datum, kdy byla lahvička vytažena z chladničky.
2. S lahvičkou se energicky třepe po dobu **minimálně 20 sekund**, dokud se kompaktní usazenina na dně lahvičky úplně nerozptýlí (Obrázek A).
3. Odjístí se dětský bezpečnostní šroubovací uzávěr tak, že se zatlačí silně dolů a otočí se jím proti směru hodinových ručiček (Obrázek B).
4. Otevřená lahvička se postaví na stůl ve vzpřímené poloze a plastový adaptér se silně zatlačí do hrdla lahvičky co možná nehlouběji (Obrázek C). Lahvička se uzavře dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.

Pokyny k následnému dávkování jsou uvedeny níže v bodě ‘Jak připravit dávku léku’

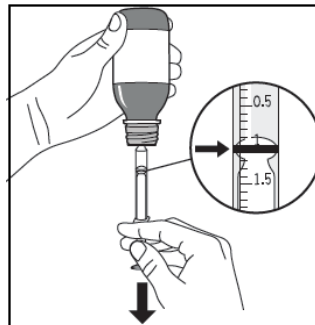
Jak připravit dávku léku



Obrázek D.



Obrázek E.



Obrázek F.

1. S lahvičkou se silně třepe po dobu **minimálně 5 sekund** (Obrázek D).
2. Okamžitě poté se má lahvička otevřít odjištěním dětského bezpečnostního šroubovacího uzávěru.
3. Píst ve stříkačce pro perorální podání se zatlačí úplně dolů.
4. Lahvička se má držet ve vzpřímené poloze a stříkačka pro perorální podání se pevně zasune do otvoru adaptéru v horní části lahvičky (Obrázek E).
5. Lahvička se opatrně otočí dnem vzhůru se vsazenou stříkačkou pro perorální podání (Obrázek F).
6. Pro odebrání předepsané dávky (ml) se píst vytáhne **pomalů** dolů, dokud není horní okraj černého prstence přesně v rovině s čarou označující dávku (Obrázek F). Pokud jsou uvnitř naplněné stříkačky pro perorální podání vidět vzduchové bubliny, zatlačí se píst znovu vzhůru, dokud se vzduchové bubliny nevytlačí. Pak se vytáhne píst znovu dolů, dokud horní okraj černého prstence není přesně v rovině s čarou označující dávku.
7. Lahvička se znovu otočí do vzpřímené polohy. Stříkačka pro perorální podání se odpojí tak, že se opatrně vykroutí z lahvičky.
8. Dávka se má podat okamžitě perorálně (bez naředění), aby se předešlo tvorbě usazeniny ve stříkačce pro perorální podání. Stříkačka pro perorální podání se má vyprazdňovat **pomalů**, aby se usnadnilo polykání; rychlé vystříknutí léku může způsobit dušení.
9. Okamžitě po použití se nasadí dětský bezpečnostní šroubovací uzávěr. Adaptér lahvičky se ponechá na svém místě.
10. Lahvičku je možné uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C nebo v chladničce.

Čistění

Stříkačka pro perorální podání se **okamžitě** vyčistí vodou. Oddělí se válec stříkačky a píst a obojí se opláchne vodou. Nadbytečná voda se vytřepe a rozebraná stříkačka pro perorální podání se nechá vysušit, dokud se nebude znovu skládat pro další dávkování.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/303/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 19. ledna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

20/02/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Prismavägen2
SE-141 75 Kungens Kurva
Švédsko

4 mg/ml perorální suspenze:

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

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Prismavägen2
SE-141 75 Kungens Kurva
Švédsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orfadin 2 mg tvrdé tobolky
Orfadin 5 mg tvrdé tobolky
Orfadin 10 mg tvrdé tobolky
Orfadin 20 mg tvrdé tobolky
Nitisinonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 2 mg
Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 5 mg
Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 10 mg
Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 20 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Orfadin 2 mg tvrdé tobolky
Orfadin 5 mg tvrdé tobolky
Orfadin 10 mg tvrdé tobolky
Orfadin 20 mg tvrdé tobolky
Nitisinonum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. POUŽITELNOST

EXP

5. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

2 mg: Uchovávejte v chladničce. Přípravek může být uchováván maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

Datum, kdy byl vyňat z chladničky:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Uchovávejte v chladničce. Přípravek může být uchováván maximálně 3 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

Datum, kdy byl vyňat z chladničky:

6. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

7. OBSAH UDANÝ JAKO POČET

60 tobolek

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orfadin 4 mg/ml perorální suspenze
Nitisinonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje nitisinonum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
1 lahvička 90 ml, 1 adaptér na lahvičku, 3 stříkačky pro perorální podání (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte ve vzpřímené poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/303/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Orfadin 4 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orfadin 4 mg/ml perorální suspenze
Nitisinonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje nitisinonum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
90 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte ve vzpřímené poloze.
Přípravek může být uchováván maximálně 2 měsíce při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.
Datum, kdy byl vyňat z chladničky:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/303/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Orfadin 2 mg tvrdé tobolky
Orfadin 5 mg tvrdé tobolky
Orfadin 10 mg tvrdé tobolky
Orfadin 20 mg tvrdé tobolky
nitisinonum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Orfadin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Orfadin užívat
3. Jak se Orfadin užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Orfadin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Orfadin a k čemu se používá

Orfadin obsahuje léčivou látku nitisinon. Orfadin se užívá k léčbě:

- vzácné nemoci zvané dědičná tyrosinémie typu 1 u dospělých, dospívajících a dětí (jakéhokoli věkového rozmezí)
- vzácné nemoci zvané alkaptonurie (AKU) u dospělých

Při těchto nemocech není tělo schopno úplně rozložit aminokyselinu tyrosin (aminokyseliny staví naše proteiny) a dochází k tvorbě škodlivých látek. Tyto látky se hromadí ve Vašem těle. Orfadin blokuje rozklad tyrosinu, a brání tak tvorbě těchto škodlivých látek.

Při léčbě dědičné tyrosinémie typu 1 musíte při užívání tohoto přípravku dodržovat speciální dietu. Tato speciální dieta je založena na nízkém obsahu tyrosinu a fenylalaninu (další aminokyselina).

Při léčbě AKU Vám lékař může doporučit, abyste dodržoval(a) speciální dietu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Orfadin užívat

Neužívejte Orfadin

- jestliže jste alergický(á) na nitisinon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Těhotenství a kojení“.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Orfadin se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Před léčbou nitisinonem a pravidelně během této léčby zkontroluje Vaše oči oftalmolog (oční lékař). Jestliže Vám zrudnou oči nebo se objeví nějaký jiný příznak nepříznivého vlivu na oči,

okamžitě požádejte lékaře o vyšetření očí. Oční problémy, viz bod 4, mohou být příznakem nedostatečné dietní kontroly.

Během léčby Vám budou odebrány krevní vzorky, aby lékař mohl zjistit, zda je Vaše léčba vhodná a zda nedochází k žádným nežádoucím účinkům, které by mohly způsobit krevní onemocnění.

Pokud Vám bude Orfadin předepsán pro léčbu dědičné tyrosinemie typu 1, pravidelně Vám budou kontrolovat játra, neboť na ně má onemocnění vliv.

Každých šest měsíců Vás má vyšetřit lékař. Pokud pociťujete nežádoucí účinky, mají vyšetření probíhat častěji.

Další léčivé přípravky a Orfadin

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Orfadin může ovlivňovat účinek jiných léčivých přípravků, např.:

- léčivých přípravků k léčbě epilepsie (jako je např. fenytoin),
- léčivých přípravků proti srážení krve (jako je např. warfarin).

Přípravek Orfadin s jídlem

Pokud začnete léčbu užíváním přípravku spolu s jídlem, doporučujeme přípravek užívat spolu s jídlem po celou dobu léčby.

Těhotenství a kojení

Bezpečnost přípravku tohoto přípravku nebyla u těhotných a kojících žen studována.

Jestliže plánujete těhotenství, sdělte to laskavě svému lékaři. Jestliže otěhotníte, musíte to okamžitě sdělit svému lékaři.

Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Neužívejte Orfadin“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud však na sobě pozorujete nežádoucí účinky, které nepříznivě působí na zrak, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud není Váš zrak opět normální (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

3. Jak se Orfadin užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

U dědičné tyrosinemie typu 1 má léčbu tímto přípravkem zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou této nemoci.

U dědičné tyrosinemie typu 1 je doporučená celková denní dávka přípravku 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná ústy. Váš lékař přizpůsobí dávku individuálně.

Doporučuje se podávat dávku jednou denně. Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

U AKU je doporučená dávka 10 mg jednou denně.

Máte-li problémy s polykáním tobolek, můžete tobolku otevřít a rozmíchat prášek v malém množství vody či předepsané diety těsně před požitím.

Jestliže jste užil(a) více Orfadinu, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tohoto přípravku, než jste měl(a), co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Orfadin

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Orfadin

Jestliže máte dojem, že přípravek má nedostatečný účinek, kontaktujte svého lékaře. Neměňte dávkování léku ani nezastavujte užívání Orfadinu, aniž byste to konzultovali s Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakékoli nežádoucí účinky, které se týkají očí, ihned si s Vaším lékařem domluvte oční prohlídku. Léčba pomocí nitisinonu vede k vyšším hladinám tyrosinu v krvi, což může vést k příznakům souvisejícím s očima. U pacientů s dědičnou tyrosinemií typu 1 patří mezi často hlášené nežádoucí účinky související s očima (mohou se vyskytnout u více než 1 ze 100 uživatelů) způsobené vyššími hladinami tyrosinu zánět oka (zánět spojivek), zákal a zánět rohovky (keratitida), citlivost na světlo (fotofobie) a bolest oka. Zánět očního víčka (blefaritida) je méně častým nežádoucím účinkem (může se vyskytnout až u 1 ze 100 uživatelů).

U pacientů s AKU jsou podráždění oka (keratopatie) a bolest oka velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 uživatelů).

Jiné nežádoucí účinky hlášené u pacientů s dědičnou tyrosinemií typu 1 jsou uvedeny níže:

Jiné časté nežádoucí účinky

- Snížený počet krevních destiček (trombocytopenie) a bílých krvinek (leukopenie), nedostatek určitých bílých krvinek (granulocytopenie).

Jiné méně časté nežádoucí účinky

- zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza),
- svědění (pruritus), kožní zánět (exfoliativní dermatitida), vyrážka.

Jiné nežádoucí účinky hlášené u pacientů s AKU jsou uvedeny níže:

Jiné časté nežádoucí účinky

- bronchitida (zánět průdušek)
- pneumonie (zánět plic)
- svědění (pruritus), vyrážka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Orfadin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek může být uchováván maximálně 2 měsíce (u tobolek síly 2 mg) nebo 3 měsíce (u tobolek sil 5 mg, 10 mg a 20 mg) při teplotě nepřesahující 25 °C, ale poté se musí zlikvidovat.

Vyjímáte-li přípravek z chladničky, nezapomeňte na nálepce lahvičky vyznačit datum.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Orfadin obsahuje

Léčivou látkou je nitisinonum.

Orfadin 2 mg: Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 2 mg.

Orfadin 5 mg: Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 5 mg.

Orfadin 10 mg: Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 10 mg.

Orfadin 20 mg: Jedna tobolka obsahuje nitisinonum 20 mg.

Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolek: předbobtnalý kukuřičný škrob.

Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171).

Potisk: černý oxid železitý (E 172), šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku.

Jak Orfadin vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky jsou bílé, neprůsvitné, tvrdé a vyrobené z želatiny, potištěné černě nápisem „NTBC“ a označením síly „2 mg“, „5 mg“, „10 mg“ nebo „20 mg“. Tobolky obsahují bílý až téměř bílý prášek.

Tobolky se dodávají v plastových lahvičkách s víčkem odolným proti zneužití. Jedna lahvička obsahuje 60 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

Výrobce

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

Švédsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 10/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Orfadin 4 mg/ml perorální suspenze nitisinonum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Orfadin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Orfadin užívat
3. Jak se Orfadin užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Orfadin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Orfadin a k čemu se používá

Orfadin obsahuje léčivou látku nitisinon. Orfadin se užívá k léčbě:

- vzácné nemoci zvané dědičná tyrosinémie typu 1 u dospělých, dospívajících a dětí (jakéhokoli věkového rozmezí)
- vzácné nemoci zvané alkaptonurie (AKU) u dospělých

Při těchto nemocech není tělo schopno úplně rozložit aminokyselinu tyrosin (aminokyseliny staví naše proteiny) a dochází k tvorbě škodlivých látek. Tyto látky se hromadí ve Vašem těle. Orfadin blokuje rozklad tyrosinu, a brání tak tvorbě těchto škodlivých látek.

Při léčbě dědičné tyrosinémie typu 1 musíte při užívání tohoto přípravku dodržovat speciální dietu. Tato speciální dieta je založena na nízkém obsahu tyrosinu a fenylalaninu (další aminokyselina).

Při léčbě AKU Vám lékař může doporučit, abyste dodržoval(a) speciální dietu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Orfadin užívat

Neužívejte Orfadin

- jestliže jste alergický(á) na nitisinon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Těhotenství a kojení“.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Orfadin se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Před léčbou nitisinonem a pravidelně během této léčby zkontroluje Vaše oči oftalmolog (oční lékař). Jestliže Vám zrudnou oči nebo se objeví nějaký jiný příznak nepříznivého vlivu na oči, okamžitě požádejte lékaře o vyšetření očí. Oční problémy, viz bod 4, mohou být příznakem nedostatečné dietní kontroly.

Během léčby Vám budou odebrány krevní vzorky, aby lékař mohl zjistit, zda je Vaše léčba vhodná a zda nedochází k žádným nežádoucím účinkům, které by mohly způsobit krevní onemocnění.

Pokud Vám bude Orfadin předepsán pro léčbu dědičné tyrosinemie typu 1, pravidelně Vám budou kontrolovat játra, neboť na ně má onemocnění vliv.

Každých šest měsíců Vás má vyšetřit lékař. Pokud pociťujete nežádoucí účinky, mají vyšetření probíhat častěji.

Další léčivé přípravky a Orfadin

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Orfadin může ovlivnit účinek jiných léčivých přípravků, např.:

- léčivých přípravků k léčbě epilepsie (jako je např. fenytoin),
- léčivých přípravků proti srážení krve (jako je např. warfarin).

Přípravek Orfadin s jídlem

Doporučuje se užívat perorální suspenzi s jídlem.

Těhotenství a kojení

Bezpečnost tohoto přípravku nebyla u těhotných a kojících žen studována.

Jestliže plánujete těhotenství, sdělte to laskavě svému lékaři. Jestliže otěhotníte, musíte to okamžitě sdělit svému lékaři.

Během užívání tohoto přípravku nekojte, viz bod „Neužívejte Orfadin“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud však na sobě pozorujete nežádoucí účinky, které nepříznivě působí na zrak, neřidte ani neobsluhujte stroje, dokud není Váš zrak opět normální (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Přípravek Orfadin obsahuje sodík, glycerol a natrium-benzoát.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,7 mg (0,03 mmol) sodíku v jednom ml.

Dávka 20 ml perorální suspenze (10 g glycerolu) nebo více může způsobit bolest hlavy, podráždění žaludku a průjem.

Natrium-benzoát může prohloubit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u předčasně narozených novorozenců a u novorozenců narozených v termínu se žloutenkou, a může vést k jádrovému ikteru (poškození mozku v důsledku deponování nekongugovaného bilirubinu). Hladina bilirubinu v krvi novorozence (látka, která ve velkém množství způsobuje zežloutnutí kůže) bude pečlivě sledována. Pokud je hladina výrazně vyšší, než by měla být, zvláště u předčasně narozených dětí s rizikovými faktory, jako je acidóza (nízké pH krve) a nízká hladina albuminu (bílkovina v krvi), je třeba zvážit léčbu přípravkem Orfadin tobolek místo podání perorální suspenze, dokud nedojde k normalizaci plazmatických hladin bilirubinu.

3. Jak se Orfadin užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dodržujte pečlivě instrukce pro přípravu a podání dávky uvedené níže, aby bylo zajištěno podání správné dávky.

U dědičné tyrosinemie typu 1 má léčbu tímto přípravkem zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou této nemoci.

U dědičné tyrosinemie typu 1 je doporučená celková denní dávka přípravku 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná ústy. Váš lékař přizpůsobí dávku individuálně.

Doporučuje se podávat dávku jednou denně. Avšak v důsledku omezených dat u pacientů s tělesnou hmotností <20 kg se u této populace pacientů doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou denních dávek.

U AKU je doporučená dávka 10 mg jednou denně.

Perorální suspenze se užívá pomocí stříkačky pro perorální podání přímo do úst a bez ředění.

Přípravek Orfadin nesmí být podáván injekčně. Nenasazujte na stříkačku injekční jehlu.

Jak připravit dávku k podání

Dávka, kterou Vám lékař předepíše, má být uvedena v **ml suspenze** a ne v mg. To proto, že stříkačka pro perorální podání, která se používá k odebrání správné dávky z lahvičky, bude označena v ml.

Pokud je Váš předpis v mg, porad'te se se svým lékárníkem nebo lékařem.

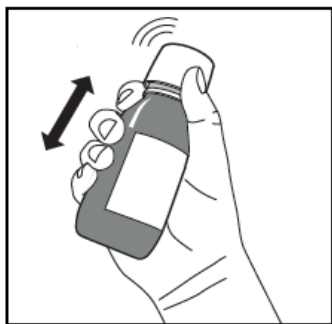
Balení obsahuje lahvičku léku s uzávěrem, adaptér na lahvičku a tři stříkačky pro perorální podání (1 ml, 3 ml a 5 ml). Vždy používejte k odebrání léku jednu ze tří přiložených stříkaček pro perorální podání.

- 1 ml stříkačka pro perorální podání (nejmenší stříkačka pro perorální podání) je značena od 0,1 ml do 1 ml s dílky stupnice po 0,01 ml. Používá se k odměřování dávek do 1 ml.
- 3 ml stříkačka pro perorální podání (středně velká stříkačka pro perorální podání) je značena od 1 ml do 3 ml s dílky stupnice po 0,1 ml. Používá se k odměřování dávek od 1 ml do 3 ml.
- 5 ml stříkačka pro perorální podání (největší stříkačka pro perorální podání) je značena od 1 ml do 5 ml s dílky stupnice po 0,2 ml. Používá se k odměřování dávek větších než 3 ml.

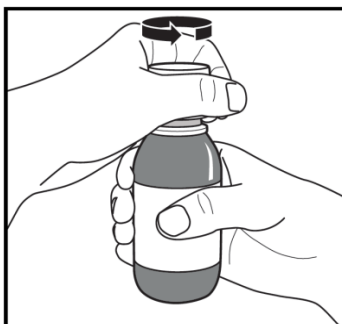
Při dávkování léku je důležité, abyste používal(a) správnou stříkačku pro perorální podání. Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám poradí, kterou stříkačku pro perorální podání máte použít, a to v závislosti na dávce, která Vám byla předepsána.

Jak připravit novou lahvičku léku pro první použití:

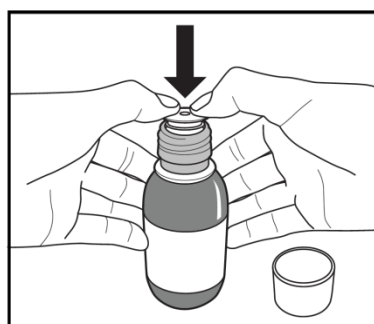
Před užitím první dávky silně lahvičkou zatřepejte, protože během dlouhodobého uchovávání částice vytvoří kompaktní usazeninu na dně lahvičky. Dodržujte pokyny uvedené níže:



Obrázek A.



Obrázek B.

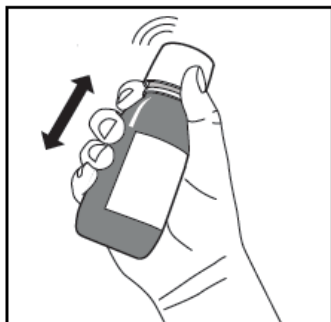


Obrázek C.

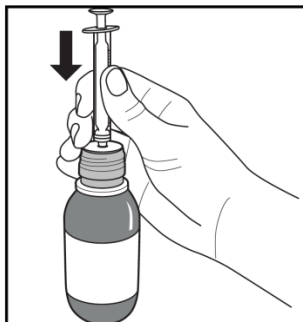
1. Vyjměte lahvičku z chladničky. Na štítek na lahvičce poznamenejte datum, kdy jste ji vytáhli z chladničky.
2. Energicky lahvičkou třepejte po dobu **minimálně 20 sekund**, dokud se kompaktní usazenina na dně lahvičky úplně nerozpustí (Obrázek A).
3. Odjistěte dětský bezpečnostní šroubovací uzávěr tak, že ho zatlačíte silně dolů a otočíte jej proti směru hodinových ručiček (Obrázek B).
4. Postavte otevřenou lahvičku na stůl ve vzpřímené poloze. Zatlačte plastový adaptér silně do hrdla lahvičky co možná nehlouběji (Obrázek C) a uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.

Pokyny k následnému dávkování jsou uvedeny níže v bodě 'Jak připravit dávku léku'

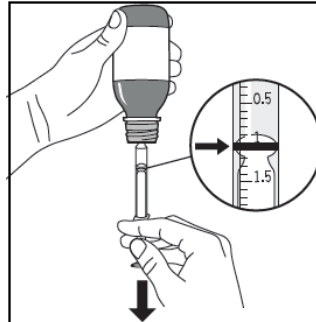
Jak připravit dávku léku



Obrázek D.



Obrázek E.



Obrázek F.

1. Lahvičkou energicky třepejte po dobu **minimálně 5 sekund** (Obrázek D).
2. Okamžitě poté lahvičku otevřete odstraněním dětského bezpečnostního šroubovacího uzávěru.
3. Zatlačte píst uvnitř stříkačky pro perorální podání úplně dolů.
4. Držte lahvičku ve vzpřímené poloze a stříkačku pro perorální podání pevně zasuněte do otvoru adaptéru v horní části lahvičky (Obrázek E).
5. Opatrně otočte lahvičku dnem vzhůru se vsazenou stříkačkou pro perorální podání (Obrázek F).
6. Pro odebrání předepsané dávky (ml) zatáhněte píst **pomalů** dolů, dokud není horní okraj černého prstence přesně v rovině s čarou označující dávku (Obrázek F). Pokud uvnitř naplněné stříkačky pro perorální podání pozorujete vzduchové bubliny, zatlačte píst znovu vzhůru, dokud vzduchové bubliny nevytlačíte. Pak zatlačte píst znovu dolů, dokud horní okraj černého prstence není přesně v rovině s čarou označující dávku.
7. Znovu lahvičku otočte do vzpřímené polohy. Odpojte stříkačku pro perorální podání tak, že ji opatrně vykroutíte z lahvičky.
8. Dávka se má podat okamžitě do úst (bez naředění), aby se předešlo tvorbě usazeniny ve stříkačce pro perorální podání. Stříkačka pro perorální podání se má vyprazdňovat **pomalů**, aby se usnadnilo polykání; rychlé vystříknutí léku může způsobit dušení.
9. Okamžitě po použití nasad'te dětský bezpečnostní šroubovací uzávěr. Adaptér lahvičky nechejte na svém místě.
10. Lahvičku je možné uchovávat při pokojové teplotě (neuchovávejte při teplotě nad 25 °C).

Čištění:

Stříkačku pro perorální podání **okamžitě** vypláchněte vodou. Oddělte válec stříkačky a píst a obojí opláchněte vodou. Vytřepajte nadbytečnou vodu a nechejte rozebranou stříkačku pro perorální podání vysušit, dokud ji nebudete znovu skládat pro další dávkování.

Jestliže jste užil(a) více Orfadinu, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tohoto přípravku, než jste měl(a), co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Orfadin

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Orfadin

Jestliže máte dojem, že přípravek má nedostatečný účinek, kontaktujte svého lékaře. Neměňte dávkování léku ani nezastavujte užívání Orfadinu, aniž byste to konzultovali s Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakékoli nežádoucí účinky, které se týkají očí, ihned si s Vaším lékařem domluvte oční prohlídku. Léčba pomocí nitisinonu vede k vyšším hladinám tyrosinu v krvi, což může vést k příznakům souvisejícím s očima. U pacientů s dědičnou tyrosinemií typu 1 patří mezi často hlášené nežádoucí účinky související s očima (mohou se vyskytnout u více než 1 ze 100 uživatelů) způsobené vyššími hladinami tyrosinu zánět oka (zánět spojivek), zákal a zánět rohovky (keratitida), citlivost na světlo (fotofobie) a bolest oka. Zánět očního víčka (blefaritida) je méně častým nežádoucím účinkem (může se vyskytnout až u 1 ze 100 uživatelů).

U pacientů s AKU jsou podráždění oka (keratopatie) a bolest oka velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 uživatelů).

Jiné nežádoucí účinky hlášené u pacientů s dědičnou tyrosinemií typu 1 jsou uvedeny níže:

Jiné časté nežádoucí účinky

- Snížený počet krevních destiček (trombocytopenie) a bílých krvinek (leukopenie), nedostatek určitých bílých krvinek (granulocytopenie).

Jiné méně časté nežádoucí účinky

- zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza),
- svědění (pruritus), kožní zánět (exfoliativní dermatitida), vyrážka.

Jiné nežádoucí účinky hlášené u pacientů s AKU jsou uvedeny níže:

Jiné časté nežádoucí účinky:

- bronchitida (zánět průdušek)
- pneumonie (zánět plic)
- svědění (pruritus), vyrážka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Orfadin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte lahvičku ve vzpřímené poloze.

Po prvním otevření lze přípravek uchovávat maximálně 2 měsíce při teplotě nepřevyšující 25 °C, poté se přípravek musí zlikvidovat.

Vyjímáte-li přípravek z chladničky, nezapomeňte na nálepce lahvičky vyznačit datum.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Orfadin obsahuje

- Léčivou látkou je nitisinonum. Jeden ml obsahuje nitisinonum 4 mg.
- Dalšími složkami jsou hypromelóza, glycerol (viz bod 2), polysorbát 80, natrium-benzoát (E211) (viz bod 2), monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát (viz bod 2), umělé jahodové aroma a čištěná voda.

Jak Orfadin vypadá a co obsahuje toto balení

Perorální suspenze je bílá, hustší, neprůhledná suspenze. Před zatřepáním lahvičkou může vypadat jako kompaktní usazenina na dně a mírně opalizující tekutina.

Dodává se ve 100 ml hnědé skleněné lahvičce s bílým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 90 ml suspenze.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, jeden adaptér na lahvičku a tři stříkačky pro perorální podání.

Držitel rozhodnutí o registraci

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 10/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY ŽÁDOSTI O JEDNOLETOU EXKLUZIVITU ÚDAJŮ PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Jednoletá exkluzivita údajů**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 10 odst. 5 směrnice 2001/83/ES a dospěl k závěru, že klinické studie provedené v souvislosti s novou indikací přinesly významné poznatky, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.