

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orfadin 2 mg hårda kapslar
Orfadin 5 mg hårda kapslar
Orfadin 10 mg hårda kapslar
Orfadin 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 2 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 5 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 10 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 20 mg nitisinon.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.
Vita, ogenomskinliga kapslar (6 x 16 mm) märkta med "NTBC 2mg" i svart tryck på kapseln.
Vita, ogenomskinliga kapslar (6 x 16 mm) märkta med "NTBC 5mg" i svart tryck på kapseln.
Vita, ogenomskinliga kapslar (6 x 16 mm) märkta med "NTBC 10mg" i svart tryck på kapseln.
Vita, ogenomskinliga kapslar (6 x 16 mm) märkta med "NTBC 20mg" i svart tryck på kapseln.
Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1)

Orfadin är avsett för behandling av vuxna och pediatrika (i alla åldersspann) patienter med bekräftad diagnos på hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) i kombination med restriktivt intag av tyrosin och fenylalanin.

Alkaptonuri (AKU)

Orfadin är avsett för behandling av vuxna patienter med alkaptonuri (AKU).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

HT-1:

Behandling med nitisinon ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av HT-1-patienter.

Behandling av alla genotyper av sjukdomen ska inledas så tidigt som möjligt för att överlevnaden ska öka och komplikationer såsom leversvikt, levercancer och njursjukdom undvikas. Som komplement till nitisinonbehandlingen krävs en fenylalanin- och tyrosinfattig diet som ska övervakas genom kontroll av aminosyror i plasma (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Startdos vid HT-1

Den rekommenderade initiala dagliga dosen i barn- och vuxenpopulationen är 1 mg/kg kroppsvikt administrerat oralt. Dosen nitisinon ska justeras individuellt. Dosering en gång dagligen rekommenderas. På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas

emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga administreringar till denna patientpopulation.

Dosjustering vid HT-1

Vid regelbunden övervakning är det lämpligt att kontrollera urinsuccinylaceton, ta leverfunktionsprover och kontrollera alfa-fetoproteinnivåer (se avsnitt 4.4). Om succinylaceton fortfarande kan spåras i urin en månad efter påbörjad nitisinonbehandling ska dosen nitisinon ökas till 1,5 mg/kg kroppsvikt/dag. En dos på 2 mg/kg kroppsvikt/dag kan behövas baserat på bedömning av alla biokemiska parametrar. Den dosen ska betraktas som den maximala dosen för alla patienter.

Om det biokemiska svaret är tillfredsställande, ska dosen endast justeras efter ökning av kroppsvikt.

Förutom de ovan nämnda testerna kan det vara nödvändigt, vid inledning av behandling, efter byte från dosering två gånger dagligen till en gång dagligen eller om försämring inträffar, att närmare följa alla tillgängliga biokemiska parametrar (dvs. succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin och erythrocytoporfobilinogen (PBG)-syntasaktivitet).

AKU:

Behandling med nitisinon ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av AKU-patienter.

Den rekommenderade dosen för den vuxna AKU-populationen är 10 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Det finns inga särskilda dosrekommendationer för äldre patienter eller för patienter med njur- eller leverdysfunktion.

Pediatrisk population

HT-1: Dosrekommendationen i mg/kg kroppsvikt är samma för barn och vuxna.

På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga administreringar till denna patientpopulation.

AKU: Säkerhet och effekt för Orfadin för barn i åldern 0 till 18 år med AKU har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kapseln kan öppnas och innehållet hällas ut i en liten mängd vatten eller dietprodukt i flytande form, omedelbart före intag.

Orfadin finns också som en 4 mg/ml oral suspension för pediatrika och andra patienter som har svårt att svälja kapslar.

Det rekommenderas att om nitisinon ges tillsammans med föda vid behandlingens början ska denna regim fortsätta rutinmässigt, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Mödrar som behandlas med nitisinon får inte amma (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Regelbundna kontroller bör göras var 6:e månad. Vid biverkningar rekommenderas tätare kontroller.

Kontroll av tyrosinnivåer i plasma

Det rekommenderas att en ögonundersökning med spaltlampa utförs innan behandlingen med nitisinon inleds och därefter regelbundet minst en gång om året. En patient som uppvisar synbesvär vid behandling med nitisinon ska omedelbart undersökas av oftalmolog.

HT-1: Det ska fastställas att patienten följer sin diet och tyrosinkoncentrationen i plasma ska mätas. En mer tyrosin- och fenylalaninfattig diet ska tillämpas om tyrosinhalten i plasma är högre än 500 mikromol/l. Det rekommenderas inte att tyrosinkoncentrationen i plasma sänks genom minskning eller utsättning av nitisinon, eftersom den metabola defekten kan leda till försämring av patientens kliniska tillstånd.

AKU: Hos patienter som utvecklar keratopatii ska tyrosinnivån i plasma övervakas. En tyrosin- och fenylalaninfattig diet ska tillämpas för att hålla tyrosinnivån i plasma under 500 mikromol/l. Dessutom ska nitisinon tillfälligt sättas ut och kan sättas in på nytt när symtomen har försvunnit.

Leverkontroll

HT-1: Leverns funktion ska kontrolleras regelbundet med hjälp av leverfunktionsprover och avbildning av levern. Det rekommenderas också att koncentrationen alfa-fetoprotein i serum övervakas. En ökning av koncentrationen alfa-fetoprotein i serum kan vara ett tecken på otillräcklig behandling. Patienter med stigande alfa-fetoproteinvärden eller tecken på knutor i levern ska alltid undersökas med avseende på levermalignitet.

Övervakning av blodplättar och vita blodkroppar (WBC)

Det rekommenderas att antalet blodplättar och vita blodkroppar kontrolleras regelbundet för både HT-1- och AKU-patienter, eftersom enstaka fall av reversibel trombocytopeni och leukocytopeni har observerats vid klinisk utvärdering av HT-1.

Samtidig användning med andra läkemedel

Nitisinon är en måttlig hämmare av CYP 2C9. Nitisinonbehandling kan därför leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som främst metaboliseras via CYP 2C9. Nitisinonbehandlade patienter som samtidigt behandlas med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP 2C9, t.ex. warfarin och fenytoin, ska kontrolleras noga. Dosjustering av dessa samtidigt administrerade läkemedel kan behövas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nitisinon metaboliseras *in vitro* av CYP 3A4 och dosjustering kan därför krävas när nitisinon administreras samtidigt med hämmare eller inducerare av detta enzym.

Baserat på data från en klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon vid steady-state är nitisinon en måttlig hämmare av CYP 2C9 (2,3-faldig ökning av AUC för tolbutamid) och därför kan nitisinonbehandling leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som främst metaboliseras via CYP 2C9 (se avsnitt 4.4).

Nitisinon är en svag inducerare av CYP 2E1 (30 % minskning av AUC för klorzoxazon) och en svag hämmare av OAT1 och OAT3 (1,7-faldig ökning av AUC för furosemid), men nitisinon hämmade inte CYP 2D6 (se avsnitt 5.2).

Inga formella studier av interaktioner med föda har utförts med Orfadin hårda kapslar, men nitisinon har administrerats tillsammans med föda vid framtagning av effektivitets- och säkerhetsdata. Det rekommenderas därför att om nitisinon i form av Orfadin hårda kapslar ges tillsammans med föda vid behandlingens början ska denna regim fortsätta rutinmässigt, se avsnitt 4.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av nitisinon i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Orfadin ska

användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med nitisinon. Nitisinon passerar placenta hos människa.

Amning

Det är okänt huruvida nitisinon utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har uppvisat ogynnsamma postnatale effekter via exponering för nitisinon i mjölk. Mödrar som behandlas med nitisinon får därför inte amma eftersom eventuell risk för det ammade barnet inte kan uteslutas (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om nitisinon påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orfadin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i ögat (se avsnitt 4.8) kan påverka synen. Om synen påverkas ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Genom sitt verknings sätt ökar nitisinon tyrosinnivåer hos alla patienter som behandlas med nitisinon. Ögonrelaterade biverkningar, t.ex. konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet och ögonsmärta, förknippade med förhöjda tyrosinnivåer är därför vanliga hos både HT-1- och AKU-patienter. Andra vanliga biverkningar i HT-1-populationen omfattar trombocytopeni, leukocytopeni och granulocytopeni. Dermatitis exfoliativa kan inträffa men det är mindre vanligt.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som anges nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem och absolut frekvens baseras på uppgifter från kliniska prövningar hos patienter med HT-1 och AKU och användning vid HT-1 efter marknads godkännande. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens vid HT-1	Frekvens vid AKU ¹	Biverkning
Infektioner och infestationer		Vanliga	Bronkit, pneumoni
Blodet och lymfsystemet	Vanliga		Trombocytopeni, leukocytopeni, granulocytopeni
	Mindre vanliga		Leukocytos
Ögon	Vanliga		Konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet
		Mycket vanliga ²	Keratopati
	Vanliga	Mycket vanliga ²	Ögonsmärta
	Mindre vanliga		Blefarit
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga		Dermatitis exfoliativa, erytematösa hudutslag
	Mindre vanliga	Vanliga	Pruritus, hudutslag
Undersökningar	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Förhöjda tyrosinnivåer

¹Frekvensen är baserad på en klinisk studie av AKU.

²Förhöjda tyrosinnivåer är förknippade med ögonrelaterade biverkningar. Ingen minskning av tyrosin eller fenylalanin i dieten tillämpades hos patienter i AKU-studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nitisinonbehandling leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda nivåer av tyrosin har förknippats med ögonrelaterade biverkningar, t.ex. hornhinneopacitet och hyperkeratotiska lesioner hos HT-1- och AKU-patienter. Minskning av tyrosin och fenylalanin i dieten bör begränsa toxiciteten som är förknippad med denna typ av tyrosinemi genom att minska tyrosinnivåerna (se avsnitt 4.4). I kliniska studier av HT-1 var granulocytopeni endast allvarlig i mindre vanliga fall ($<0,5 \times 10^9/l$) och inte förknippad med infektioner. Biverkningar som berör MedDRAs organsystem "blodet och lymfsystemet" försvann vid fortsatt behandling med nitisinon.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för HT-1 är huvudsakligen baserad på den pediatrika populationen eftersom behandling med nitisinon bör påbörjas så snart som diagnosen för hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) har fastställts. Uppgifter från klinisk studie och efter marknads godkännande påvisar inga indikationer på att säkerhetsprofilen är annorlunda för olika underuppsättningar av den pediatrika populationen eller annorlunda jämfört med säkerhetsprofilen för vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Oavsiktligt intag av nitisinon av personer som håller normal diet utan begränsning av tyrosin och fenylalanin leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda tyrosinnivåer har förknippats med toxicitet i ögon, hud och nervsystem. Restriktion av tyrosin och fenylalanin i dieten bör begränsa toxiciteten som bedöms uppstå i samband med denna typ av tyrosinemi. Information om specifik behandling vid överdosering saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX04.

Verkningsmekanism

Nitisinon är en kompetitiv hämmare av 4-hydroxifenylpyruvatdioxygenas, det andra steget i tyrosinmetabolismen. Genom hämning av tyrosinets normala katabolism hos patienter med HT-1 och AKU förhindrar nitisinon ansamling av skadliga metaboliter nedströms för 4-hydroxifenylpyruvatdioxygenas.

Den biokemiska defekten vid HT-1 är en brist på fumarylacetoacetathydrolas som är det slutliga enzymet i tyrosinets katabolism. Nitisinon förhindrar ansamling av de toxiska intermedierna maleylacetoacetat och fumarylacetoacetat. Dessa intermediär omvandlas annars till de toxiska metaboliterna succinylaceton och succinylacetoacetat. Succinylaceton hämmar porfyrinsyntesen vilket leder till ackumulering av 5-aminolevulinat.

Den biokemiska defekten vid AKU är en brist på homogentisat-1,2 dioxygenas, det tredje enzymet i tyrosinets katabolism. Nitisinon förhindrar ansamling av den skadliga metaboliten homogentisinsyra (HGA) vilket annars leder till okronos i leder och brosk och därmed utveckling av sjukdomens kliniska manifestationer.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med HT-1 leder nitisinonbehandling till normaliserad porfyrinmetabolism med normal erytrocyt-porfobilinogensyntasaktivitet och 5-aminolevulinat i urin, minskad urinutsöndring av

succinylaceton, ökad tyrosinkoncentration i plasma och ökad urinutsöndring av fenolsyror. Data från en klinisk prövning visar att hos fler än 90% av patienterna normaliserades succinylaceton i urin under den första behandlingsveckan. Succinylaceton ska inte kunna detekteras i urin eller plasma när nitisinondosen har justerats korrekt.

Hos patienter med AKU minskar nitisinonbehandling ansamling av HGA. Tillgängliga data från en klinisk studie visar en 99,7 % minskning av HGA i urin och en 98,8 % minskning av HGA i serum efter nitisinonbehandling jämfört med obehandlade kontrollpatienter efter 12 månaders behandling.

Klinisk effekt och säkerhet vid HT-1

Den kliniska studien var öppen och okontrollerad. Doseringsfrekvensen i studien var två gånger dagligen. Sannolikhet för överlevnad efter 2, 4 och 6 års behandling med nitisinon sammanfattas i nedanstående tabell.

NTBC-studie (N=250)			
Ålder vid behandlingsstart	2 år	4 år	6 år
≤ 2 månader	93 %	93 %	93 %
≤ 6 månader	93 %	93 %	93 %
> 6 månader	96 %	95 %	95 %
Totalt	94 %	94 %	94 %

Data från en studie som använts som en historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) visade följande överlevnadssannolikhet.

Ålder för debut av symtom	1 år	2 år
< 2 månader	38 %	29 %
> 2–6 månader	74 %	74 %
> 6 månader	96 %	96 %

Behandling med nitisinon visade sig också leda till minskad risk för utveckling av hepatocellulärt karcinom i jämförelse med historiska data om behandling med enbart dietrestriktioner. Tidigt inledande av behandlingen resulterade i ytterligare minskad risk för utveckling av hepatocellulärt karcinom (HCC).

Sannolikheten år 2, 4 och 6 för ingen förekomst av HCC under nitisinonbehandling för patienter i åldern 24 månader eller yngre i början av behandlingen och för patienter äldre än 24 månader i början av behandlingen visas i nedanstående tabell:

NTBC-studie (N=250)							
	Antal patienter vid				Sannolikhet för ingen HCC (95 % konfidensintervall) vid		
	start	2 år	4 år	6 år	2 år	4 år	6 år
Alla patienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Startålder ≤ 24 månader	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startålder > 24 månader	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I en internationell undersökning av patienter med HT-1 som endast fick behandling med kostrestriktioner, sågs att HCC hade diagnostiserats hos 18 % av alla patienter i åldern 2 år och äldre.

En studie utfördes med 19 patienter med HT-1 för att utvärdera farmakokinetik, effekt och säkerhet vid dosering en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i biverkningar eller andra säkerhetsbedömningar mellan dosering en gång dagligen och två gånger dagligen förekom. Ingen patient hade spårbara nivåer av succinylaceton (SA) i slutet av perioden med

behandling en gång dagligen. Studien indikerar att administrering en gång dagligen är säkert och har effekt hos patienter i alla åldrar. Data är dock begränsade hos patienter med kroppsvikt <20 kg.

Klinisk effekt och säkerhet vid AKU

Effekt och säkerhet för 10 mg nitisinon en gång dagligen för behandling av vuxna patienter med AKU har demonstrerats i en randomiserad, utvärderarblindad, 48-månaders parallellgruppsstudie med en icke-behandlad kontrollgrupp hos 138 patienter (69 behandlade med nitisinon). Det primära effektmåttet var effekten på HGA-nivåer i urin. En 99,7 % minskning efter nitisinonbehandling jämfört med obehandlade kontrollpatienter sågs efter 12 månader. Behandling med nitisinon visades ha en statistiskt signifikant positiv effekt på cAKUSSI, ögonpigmentering, öronpigmentering, osteopeni i höften och antal spinala regioner med smärta jämfört med den obehandlade kontrollen. cAKUSSI är en sammansatt poäng omfattande ögon- och öronpigmentering, njur- och prostatastenar, aortastenos, osteopeni, benfrakturer, sen-/ligament-/muskelfraktur, kyfos, skolios, ledplastik och andra manifestationer av AKU. De sänkta HGA-nivåerna hos nitisinonbehandlade patienter resulterade därmed i en nedsatt okronotisk process och färre kliniska manifestationer vilket stödjer en reducerad sjukdomsprogression.

Okulära händelser såsom keratopati och ögonsmärta, infektioner, huvudvärk och viktökning rapporterades med en högre incidens hos nitisinonbehandlade jämfört med obehandlade patienter. Keratopati ledde till tillfällig eller permanent utsättning hos 14 % av nitisinonbehandlade patienter men var reversibel efter utsättning av nitisinon.

Det finns inga data tillgängliga för patienter > 70 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Formella studier av absorption, distribution, metabolism och eliminering har inte utförts med nitisinon. Efter administrering av en enkeldos nitisinonkapslar (1 mg/kg kroppsvikt) till 10 friska, manliga försökspersoner var nitisinons terminala halveringstid (medianvärde) i plasma 54 timmar (intervall från 39 till 86 timmar). En farmakokinetisk populationsanalys har utförts på en grupp med 207 HT-1-patienter. Clearance och halveringstid fastställdes till 0,0956 l/kg kroppsvikt/dag respektive 52,1 timmar.

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa och cDNA-uttryckta P450-enzymen har uppvisat begränsad CYP 3A4-medierad metabolism.

Baserat på data från en klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon vid steady-state orsakade nitisinon en 2,3-faldig ökning av AUC_{∞} för CYP 2C9-substratet tolbutamid, vilket tyder på en måttlig hämning av CYP 2C9. Nitisinon orsakade en minskning av AUC_{∞} för klorzoxazon med cirka 30 %, vilket tyder på en svag induktion av CYP 2E1. Nitisinon hämmar inte CYP 2D6 eftersom AUC_{∞} för metoprolol inte påverkades av administrering av nitisinon. AUC_{∞} för furosemid ökade 1,7-faldigt, vilket tyder på en svag hämning av OAT1/OAT3 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Baserat på studier *in vitro* väntar man sig inte att nitisinon hämmar metabolism medierad av CYP 1A2, 2C19 eller 3A4 eller inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitisinon förväntas inte hämma transport medierad av P-gp, BCRP eller OCT2. Den plasmakoncentration av nitisinon som uppnås vid klinisk användning förväntas inte hämma transport medierad av OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nitisinon har uppvisat embryo-fetal toxicitet hos mus och kanin vid kliniskt relevanta dosnivåer. Hos kanin framkallade nitisinon en dosrelaterad ökning av missbildningar (navelbräck och gastrochisis) vid en dos 2,5 gånger högre än den rekommenderade, maximala dosen för människa (2 mg/kg kroppsvikt/dag).

Vid en studie av pre- och postnatal utveckling av mus uppvisades statistiskt signifikant minskad överlevnad och tillväxt av avkomman under avvänjningsperioden vid exponeringsnivåer på 125 respektive 25 gånger högre än den rekommenderade, maximala dosen för människa, med en

trend mot negativ effekt för avkommans överlevnad som börjar vid en dos på 5 mg/kg/dag. Hos råtta ledde exponering via mjölk till minskad medelvikt och hornhinnelesioner hos avkomman.

Ingen mutagen men svag klastogen aktivitet observerades vid studier *in vitro*. Inga belägg för genotoxicitet *in vivo* (mikrokärntest på mus och oplanerad DNA-syntest på muslever) uppvisades. Nitisinon uppvisade ingen karcinogen potential i en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie i genetiskt modifierade möss (TgrasH2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Kapselskal

gelatin

titandioxid (E 171)

Tryck

svart järnoxid (E 172),

shellack,

propylenglykol,

ammoniumhydroxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Under hållbarhetstiden får patienten förvara kapslarna vid temperatur upp till 25 °C under en enda period om 2 månader (för 2 mg kapslar) eller 3 månader (för 5 mg, 10 mg och 20 mg kapslar), efter vilken produkten måste kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög täthet och garantiförseglad förslutning av polyeten med låg täthet innehållande 60 kapslar.

Varje förpackning innehåller 1 burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2005
Datum för den senaste förnyelsen: 19 januari 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Orfadin 4 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 4 mg nitisinon.

Hjälpämnen med känd effekt:

En ml innehåller:

natrium 0,7 mg (0,03 mmol)

glycerol 500 mg

natriumbensoat 1 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Vit, något viskös och ogenomskinlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1)

Orfadin är avsett för behandling av vuxna och pediatrika (i alla åldersspann) patienter med bekräftad diagnos på hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) i kombination med restriktivt intag av tyrosin och fenylalanin.

Alkaptonuri (AKU)

Orfadin är avsett för behandling av vuxna patienter med alkaptonuri (AKU).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

HT-1:

Behandling med nitisinon ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av HT-1-patienter.

Behandling av alla genotyper av sjukdomen ska inledas så tidigt som möjligt för att överlevnaden ska öka och komplikationer såsom leversvikt, levercancer och njursjukdom undvikas. Som komplement till nitisinonbehandlingen krävs en fenylalanin- och tyrosinfattig diet som ska övervakas genom kontroll av aminosyror i plasma (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Startdos vid HT-1

Den rekommenderade initiala dagliga dosen i barn- och vuxenpopulationen är 1 mg/kg kroppsvikt administrerat oralt. Dosen nitisinon ska justeras individuellt. Dosering en gång dagligen rekommenderas. På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga administreringar till denna patientpopulation.

Dosjustering vid HT-1

Vid regelbunden övervakning är det lämpligt att kontrollera urinsuccinylaceton, ta leverfunksionsprover och kontrollera alfa-fetoproteinnivåer (se avsnitt 4.4). Om succinylaceton fortfarande kan spåras i urin en månad efter påbörjad nitisinonbehandling ska dosen nitisinon ökas till 1,5 mg/kg kroppsvikt/dag. En dos på 2 mg/kg kroppsvikt/dag kan behövas baserat på bedömning av alla biokemiska parametrar. Den dosen ska betraktas som den maximala dosen för alla patienter.

Om det biokemiska svaret är tillfredsställande, ska dosen endast justeras efter ökning av kroppsvikt.

Förutom de ovan nämnda testerna kan det vara nödvändigt, vid inledning av behandling, efter byte från dosering två gånger dagligen till en gång dagligen eller om försämring inträffar, att närmare följa alla tillgängliga biokemiska parametrar (dvs. succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin och erythrocytporfobilinogen (PBG)-syntasaktivitet).

AKU:

Behandling med nitisinon ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av AKU-patienter.

Den rekommenderade dosen för den vuxna AKU-populationen är 10 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Det finns inga särskilda dosrekommendationer för äldre patienter eller för patienter med njur- eller leverdysfunktion.

Pediatrisk population

HT-1: Dosrekommendationen i mg/kg kroppsvikt är samma för barn och vuxna.

På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga administreringar till denna patientpopulation.

AKU: Säkerhet och effekt för Orfadin för barn i åldern 0 till 18 år med AKU har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Suspensionen ges utspädd i patientens mun med en spruta för oral användning. Sprutor på 1 ml, 3 ml och 5 ml medföljer i förpackningen för att mäta upp dosen i ml enligt den föreskrivna doseringen.

Sprutorna är graderade i steg på 0,01 ml, 0,1 ml respektive 0,2 ml. I tabellen nedan visas dosomvandlingen (mg/ml) för de tre sprutstorlekarna.

Dosomvandlingstabeller för de tre sprutorna:

1 ml spruta för oral användning (0,01 ml- gradering)	Dos Orfadin	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44
	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

3 ml spruta för oral användning (0,1 ml- gradering)	Dos Orfadin	
	mg	ml
	4,5	1,1
	5,0	1,3
	5,5	1,4
	6,0	1,5
	6,5	1,6
	7,0	1,8
	7,5	1,9
	8,0	2,0
	8,5	2,1
	9,0	2,3
	9,5	2,4
	10,0	2,5
	10,5	2,6
	11,0	2,8
	11,5	2,9
	12,0	3,0

5 ml spruta för oral användning (0,2 ml- gradering)	Dos Orfadin	
	mg	ml
	13,0	3,2
	14,0	3,6
	15,0	3,8
	16,0	4,0
	17,0	4,2
	18,0	4,6
	19,0	4,8
	20,0	5,0

Viktig information om bruksanvisningen:

Återdispergering krävs före varje användning genom kraftig skakning. Före återdispergering kan läkemedlet se ut som en fast kaka med en något opalescent supernatant. Dosen ska dras upp och administreras omedelbart efter återdispergering. Det är viktigt att anvisningarna i avsnitt 6.6 för beredning och administrering följs noggrant för att säkerställa en korrekt dosering. Det rekommenderas att sjukvårdspersonal informerar patienten eller vårdgivaren hur man använder sprutorna för att säkerställa att korrekt volym administreras och att ordinationen ges i ml.

Orfadin finns även tillgängligt som 2 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg kapslar, om det anses lämpligare för patienten.

Det rekommenderas att den orala suspensionen ges tillsammans med föda, se avsnitt 4.5.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Ingen nål, intravenös slang eller annat hjälpmedel för parenteral administrering ska anslutas till sprutan.

Orfadin är endast avsett för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Mödrar som behandlas med nitisinon får inte amma (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Regelbundna kontroller bör göras var 6:e månad. Vid biverkningar rekommenderas tätare kontroller.

Kontroll av tyrosinnivåer i plasma

Det rekommenderas att en ögonundersökning med spaltlampa utförs innan behandlingen med nitisinon inleds och därefter regelbundet minst en gång om året. En patient som uppvisar synbesvär vid behandling med nitisinon ska omedelbart undersökas av oftalmolog.

HT-1: Det ska fastställas att patienten följer sin diet och tyrosinkoncentrationen i plasma ska mätas. En mer tyrosin- och fenylalaninfattig diet ska tillämpas om tyrosinhalten i plasma är högre än 500 mikromol/l. Det rekommenderas inte att tyrosinkoncentrationen i plasma sänks genom minskning eller utsättning av nitisinon, eftersom den metabola defekten kan leda till försämring av patientens kliniska tillstånd.

AKU: Hos patienter som utvecklar keratopatier ska tyrosinnivån i plasma övervakas. En tyrosin- och fenylalaninfattig diet ska tillämpas för att hålla tyrosinnivån i plasma under 500 mikromol/l. Dessutom ska nitisinon tillfälligt sättas ut och kan sättas in på nytt när symtomen har försvunnit.

Leverkontroll

HT-1: Leverns funktion ska kontrolleras regelbundet med hjälp av leverfunktionsprover och avbildning av levern. Det rekommenderas också att koncentrationen alfa-fetoprotein i serum övervakas. En ökning av koncentrationen alfa-fetoprotein i serum kan vara ett tecken på otillräcklig behandling. Patienter med stigande alfa-fetoproteinvärden eller tecken på knutor i levern ska alltid undersökas med avseende på levermalignitet.

Övervakning av blodplättar och vita blodkroppar (WBC)

Det rekommenderas att antalet blodplättar och vita blodkroppar kontrolleras regelbundet för både HT-1- och AKU-patienter, eftersom enstaka fall av reversibel trombocytopeni och leukocytopeni har observerats vid klinisk utvärdering av HT-1.

Samtidig användning med andra läkemedel

Nitisinon är en måttlig hämmare av CYP 2C9. Nitisinonbehandling kan därför leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som främst metaboliseras via CYP 2C9. Nitisinonbehandlade patienter som samtidigt behandlas med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP 2C9, t.ex. warfarin och fenytoin, ska kontrolleras noga. Dosjustering av dessa samtidigt administrerade läkemedel kan behövas (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen med känd effekt:

Glycerol

En ml innehåller 500 mg. En dos på 20 ml oral suspension (10 g glycerol) eller mer kan ge huvudvärk, magbesvär och diarré.

Natrium

En ml innehåller 0,7 mg (0,03 mmol).

Natriumbensoat

En ml innehåller 1 mg. Ökning av bilirubin efter dess bortträngning från albumin, orsakad av bensoesyra och dess salter, kan öka gulsot hos för tidigt födda eller fullgångna barn med gulsot och utvecklas till kärnikterus (deponering av okonjugerat bilirubin i hjärnvävnad). Noggrann övervakning av plasmanivåerna av bilirubin hos den nyfödda patienten är därför av stor vikt. Bilirubinnivåerna ska mätas före behandlingsstart: vid tydligt förhöjda plasmanivåer av bilirubin i plasma, speciellt hos för tidigt födda patienter med riskfaktorer som acidos och låg albuminnivå, bör behandling med en lämplig, viktbaserad del av en Orfadin kapslar övervägas istället för den orala suspensionen tills plasmanivåerna av okonjugerat bilirubin har normaliserats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nitisinon metaboliseras *in vitro* av CYP 3A4 och dosjustering kan därför krävas när nitisinon administreras samtidigt med hämmare eller inducerare av detta enzym.

Baserat på data från en klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon vid steady-state är nitisinon en måttlig hämmare av CYP 2C9 (2,3-faldig ökning av AUC för tolbutamid) och därför kan nitisinonbehandling leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som främst metaboliseras via CYP 2C9 (se avsnitt 4.4).

Nitisinon är en svag inducerare av CYP 2E1 (30 % minskning av AUC för klorzoxazon) och en svag hämmare av OAT1 och OAT3 (1,7-faldig ökning av AUC för furosemid), men nitisinon hämmade inte CYP 2D6 (se avsnitt 5.2).

Föda påverkar inte biotillgängligheten av oral nitisinonsuspension men intag tillsammans med föda minskar absorptionshastigheten och leder därmed till lägre fluktuationer av serumkoncentrationer inom ett dosintervall. Det rekommenderas därför att den orala suspensionen tas tillsammans med föda, se avsnitt 4.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av nitisinon i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Orfadin ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med nitisinon. Nitisinon passerar placenta hos människa.

Amning

Det är okänt huruvida nitisinon utsöndras i bröstmjölks hos människa. Djurstudier har uppvisat ogynnsamma postnatale effekter via exponering för nitisinon i mjölk. Mödrar som behandlas med nitisinon får därför inte amma eftersom eventuell risk för det ammade barnet inte kan uteslutas (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om nitisinon påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orfadin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i ögat (se avsnitt 4.8) kan påverka synen. Om synen påverkas ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Genom sitt verkningsätt ökar nitisinon tyrosinnivåer hos alla patienter som behandlas med nitisinon. Ögonrelaterade biverkningar, t.ex. konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet och ögonsmärta, förknippade med förhöjda tyrosinnivåer är därför vanliga hos både HT-1- och AKU-patienter. Andra vanliga biverkningar i HT-1-populationen omfattar trombocytopeni, leukocytopeni och granulocytopeni. Dermatitis exfoliativa kan inträffa men det är mindre vanligt.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som anges nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem och absolut frekvens baseras på uppgifter från kliniska prövningar hos patienter med HT-1 och AKU och användning vid HT-1 efter marknadsgodkännande. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens vid HT-1	Frekvens vid AKU ¹	Biverkning
Infektioner och infestationer		Vanliga	Bronkit, pneumoni
Blodet och lymfsystemet	Vanliga		Trombocytopeni, leukocytopeni, granulocytopeni
	Mindre vanliga		Leukocytos
Ögon	Vanliga		Konjunktivit, hornhinneopacitet, keratit, ljuskänslighet
		Mycket vanliga ²	Keratopati
	Vanliga	Mycket vanliga ²	Ögonsmärta
	Mindre vanliga		Blefarit
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga		Dermatitis exfoliativa, erytematösa hudutslag
	Mindre vanliga	Vanliga	Pruritus, hudutslag
Undersökningar	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Förhöjda tyrosinnivåer

¹Frekvensen är baserad på en klinisk studie av AKU.

²Förhöjda tyrosinnivåer är förknippade med ögonrelaterade biverkningar. Ingen minskning av tyrosin eller fenylalanin i dieten tillämpades hos patienter i AKU-studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nitisonbehandling leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda nivåer av tyrosin har förknippats med ögonrelaterade biverkningar, t.ex. hornhinneopacitet och hyperkeratotiska lesioner hos HT-1- och AKU-patienter. Minskning av tyrosin och fenylalanin i dieten bör begränsa toxiciteten som är förknippad med denna typ av tyrosinemi genom att minska tyrosinnivåerna (se avsnitt 4.4). I kliniska studier av HT-1 var granulocytopeni endast allvarig i mindre vanliga fall ($<0,5 \times 10^9/l$) och inte förknippad med infektioner. Biverkningar som berör MedDRAs organsystem "blodet och lymfsystemet" försvann vid fortsatt behandling med nitison.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för HT-1 är huvudsakligen baserad på den pediatrika populationen eftersom behandling med nitison bör påbörjas så snart som diagnosen för hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1) har fastställts. Uppgifter från klinisk studie och efter marknads godkännande påvisar inga indikationer på att säkerhetsprofilen är annorlunda för olika underuppsättningar av den pediatrika populationen eller annorlunda jämfört med säkerhetsprofilen för vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Oavsiktligt intag av nitison av personer som håller normal diet utan begränsning av tyrosin och fenylalanin leder till förhöjda tyrosinnivåer. Förhöjda tyrosinnivåer har förknippats med toxicitet i ögon, hud och nervsystem. Restriktion av tyrosin och fenylalanin i dieten bör begränsa toxiciteten som bedöms uppstå i samband med denna typ av tyrosinemi. Information om specifik behandling vid överdosering saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX04.

Verkningsmekanism

Nitisinon är en kompetitiv hämmare av 4-hydroxifenylpyruvatdioxxygenas, det andra steget i tyrosinmetabolismen. Genom hämning av tyrosinets normala katabolism hos patienter med HT-1 och AKU förhindrar nitisinon ansamling av skadliga metaboliter nedströms för 4-hydroxifenylpyruvatdioxxygenas.

Den biokemiska defekten vid HT-1 är en brist på fumarylacetoacetathydrolas som är det slutliga enzymet i tyrosinets katabolism. Nitisinon förhindrar ansamling av de toxiska intermedierna maleylacetoacetat och fumarylacetoacetat. Dessa intermediär omvandlas annars till de toxiska metabolerna succinylaceton och succinylacetoacetat. Succinylaceton hämmar porfyrinsyntesen vilket leder till ackumulering av 5-aminolevulinat.

Den biokemiska defekten vid AKU är en brist på homogentisat-1,2 dioxxygenas, det tredje enzymet i tyrosinets katabolism. Nitisinon förhindrar ansamling av den skadliga metaboliten homogentisinsyra (HGA) vilket annars leder till okronos i leder och brosk och därmed utveckling av sjukdomens kliniska manifestationer.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med HT-1 leder nitisinonbehandling till normaliserad porfyrinmetabolism med normal erytrocyt-porfobilinogensyntasaktivitet och 5-aminolevulinat i urin, minskad urinutsöndring av succinylaceton, ökad tyrosinkoncentration i plasma och ökad urinutsöndring av fenolsyror. Data från en klinisk prövning visar att hos fler än 90% av patienterna normaliserades succinylaceton i urin under den första behandlingsveckan. Succinylaceton ska inte kunna detekteras i urin eller plasma när nitisinondosen har justerats korrekt.

Hos patienter med AKU minskar nitisinonbehandling ansamling av HGA. Tillgängliga data från en klinisk studie visar en 99,7 % minskning av HGA i urin och en 98,8 % minskning av HGA i serum efter nitisinonbehandling jämfört med obehandlade kontrollpatienter efter 12 månaders behandling.

Klinisk effekt och säkerhet vid HT-1

Den kliniska studien var öppen och okontrollerad. Doseringsfrekvensen i studien var två gånger dagligen. Sannolikhet för överlevnad efter 2, 4 och 6 års behandling med nitisinon sammanfattas i nedanstående tabell.

NTBC-studie(N=250)			
Ålder vid behandlingsstart	2 år	4 år	6 år
≤ 2 månader	93 %	93 %	93 %
≤ 6 månader	93 %	93 %	93 %
> 6 månader	96 %	95 %	95 %
Totalt	94 %	94 %	94 %

Data från en studie som använts som en historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) visade följande överlevnadssannolikhet.

Ålder för debut av symtom	1 år	2 år
< 2 månader	38 %	29 %
> 2–6 månader	74 %	74 %
> 6 månader	96 %	96 %

Behandling med nitisinon visade sig också leda till minskad risk för utveckling av hepatocellulärt karcinom i jämförelse med historiska data om behandling med enbart dietrestriktioner. Tidigt

inledande av behandlingen resulterade i ytterligare minskad risk för utveckling av hepatocellulärt karcinom (HCC).

Sannolikheten år 2, 4 och 6 för ingen förekomst av HCC under nitisinonbehandling för patienter i åldern 24 månader eller yngre i början av behandlingen och för patienter äldre än 24 månader i början av behandlingen visas i nedanstående tabell:

NTBC-studie (N=250)							
	Antal patienter vid				Sannolikhet för ingen HCC (95 % konfidensintervall) vid		
	start	2 år	4 år	6 år	2 år	4 år	6 år
Alla patienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Startålder ≤ 24 månader	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startålder > 24 månader	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I en internationell undersökning av patienter med HT-1 som endast fick behandling med kostrestriktioner, sågs att HCC hade diagnostiserats hos 18 % av alla patienter i åldern 2 år och äldre.

En studie utfördes med 19 patienter med HT-1 för att utvärdera farmakokinetik, effekt och säkerhet vid dosering en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i biverkningar eller andra säkerhetsbedömningar mellan dosering en gång dagligen och två gånger dagligen förekom. Ingen patient hade spårbara nivåer av succinylaceton (SA) i slutet av perioden med behandling en gång dagligen. Studien indikerar att administrering en gång dagligen är säkert och har effekt hos patienter i alla åldrar. Data är dock begränsade hos patienter med kroppsvikt <20 kg.

Klinisk effekt och säkerhet vid AKU

Effekt och säkerhet för 10 mg nitisinon en gång dagligen för behandling av vuxna patienter med AKU har demonstrerats i en randomiserad, utvärderarblindad, 48-månaders parallellgruppsstudie med en icke-behandlad kontrollgrupp hos 138 patienter (69 behandlade med nitisinon). Det primära effektmåttet var effekten på HGA-nivåer i urin. En 99,7 % minskning efter nitisinonbehandling jämfört med obehandlade kontrollpatienter sågs efter 12 månader. Behandling med nitisinon visades ha en statistiskt signifikant positiv effekt på cAKUSSI, ögonpigmentering, öronpigmentering, osteopeni i höften och antal spinala regioner med smärta jämfört med den obehandlade kontrollen. cAKUSSI är en sammansatt poäng omfattande ögon- och öronpigmentering, njur- och prostatastenar, aortastenos, osteopeni, benfrakturer, sen-/ligament-/muskelfraktur, kyfos, skolios, ledplastik och andra manifestationer av AKU. De sänkta HGA-nivåerna hos nitisinonbehandlade patienter resulterade därmed i en nedsatt okronotisk process och färre kliniska manifestationer vilket stödjer en reducerad sjukdomsprogression.

Okulära händelser såsom keratopati och ögonsmärta, infektioner, huvudvärk och viktökning rapporterades med en högre incidens hos nitisinonbehandlade jämfört med obehandlade patienter. Keratopati ledde till tillfällig eller permanent utsättning hos 14 % av nitisinonbehandlade patienter men var reversibel efter utsättning av nitisinon.

Det finns inga data tillgängliga för patienter > 70 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Formella studier av absorption, distribution, metabolism och eliminering har inte utförts med nitisinon. Efter administrering av en enkeldos nitisinonkapslar (1 mg/kg kroppsvikt) till 10 friska, manliga försökspersoner var nitisinons terminala halveringstid (medianvärde) i plasma 54 timmar (intervall från 39 till 86 timmar). En farmakokinetisk populationsanalys har utförts på en grupp med

207 HT-1-patienter. Clearance och halveringstid fastställdes till 0,0956 l/kg kroppsvikt/dag respektive 52,1 timmar.

Studier *in vitro* med användning av levermikrosomer från människa och cDNA-uttryckta P450-enzymerna har uppvisat begränsad CYP 3A4-medierad metabolism.

Baserat på data från en klinisk interaktionsstudie med 80 mg nitisinon vid steady-state orsakade nitisinon en 2,3-faldig ökning av AUC_{∞} för CYP 2C9-substratet tolbutamid, vilket tyder på en måttlig hämning av CYP 2C9. Nitisinon orsakade en minskning av AUC_{∞} för klorzoxazon med cirka 30 %, vilket tyder på en svag induktion av CYP 2E1. Nitisinon hämmar inte CYP 2D6 eftersom AUC_{∞} för metoprolol inte påverkades av administrering av nitisinon. AUC_{∞} för furosemid ökade 1,7-faldigt, vilket tyder på en svag hämning av OAT1/OAT3 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Baserat på studier *in vitro* väntar man sig inte att nitisinon hämmar metabolism medierad av CYP 1A2, 2C19 eller 3A4 eller inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Nitisinon förväntas inte hämma transport medierad av P-gp, BCRP eller OCT2. Den plasmakoncentration av nitisinon som uppnås vid klinisk användning förväntas inte hämma transport medierad av OATP1B1, OATP1B3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nitisinon har uppvisat embryo-fetal toxicitet hos mus och kanin vid kliniskt relevanta dosnivåer. Hos kanin framkallade nitisinon en dosrelaterad ökning av missbildningar (navelbråck och gastrochisis) vid en dos 2,5 gånger högre än den rekommenderade, maximala dosen för människa (2 mg/kg kroppsvikt/dag).

Vid en studie av pre- och postnatal utveckling av mus uppvisades statistiskt signifikant minskad överlevnad och tillväxt av avkomman under avvänjningsperioden vid exponeringsnivåer på 125 respektive 25 gånger högre än den rekommenderade, maximala dosen för människa, med en trend mot negativ effekt för avkommans överlevnad som börjar vid en dos på 5 mg/kg/dag. Hos råttor ledde exponering via mjölk till minskad medelvikt och hornhinnelesioner hos avkomman.

Ingen mutagen men svag klastogen aktivitet observerades vid studier *in vitro*. Inga belägg för genotoxicitet *in vivo* (mikrokärntest på mus och oplanerad DNA-syntest på muslever) uppvisades. Nitisinon uppvisade ingen karcinogen potential i en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie i genetiskt modifierade möss (TgrasH2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxypropylmetylcellulosa
Glycerol
Polysorbat 80
Natriumbensoat (E211)
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Jordgubbsarom (konstgjord)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnandet är stabiliteten för användning en enda period om 2 månader vid temperatur upp till 25 °C, efter vilken produkten måste kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaras upprätt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml brun glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande skruvlock av HDPE med förseglings- och manipuleringskydd. Varje flaska innehåller 90 ml oral suspension.

Varje förpackning innehåller en LDPE-flaska, en flaskadapter och tre doseringssprutor för oral användning av polypropen (PP) (1 ml, 3 ml och 5 ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Återdispergering krävs före varje användning genom kraftig skakning. Före återdispergering kan läkemedlet se ut som en fast kaka med en något opalescent supernatant. Dosen ska dras upp och administreras omedelbart efter återdispergering. Det är viktigt att anvisningarna i förberedning och administrering följs noggrant för att säkerställa en korrekt dosering.

Tre sprutor (1 ml, 3 ml och 5 ml) tillhandahålls för att noggrant mäta upp den föreskrivna dosen. Det rekommenderas att sjukvårdspersonal informerar patienten eller vårdgivaren hur man använder sprutorna för att säkerställa att korrekt volym administreras.

Hur man förbereder en ny flaska av läkemedel för användning första gången:

Flaskan ska skakas kraftigt innan man tar den första dosen eftersom långvarig förvaring medför att partiklarna bildar en fast kaka på botten av flaskan.



Bild A.

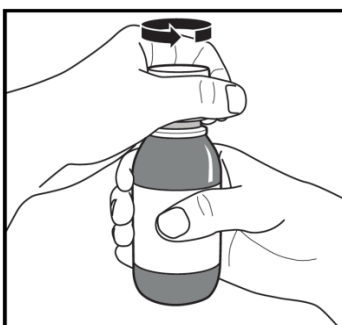


Bild B.

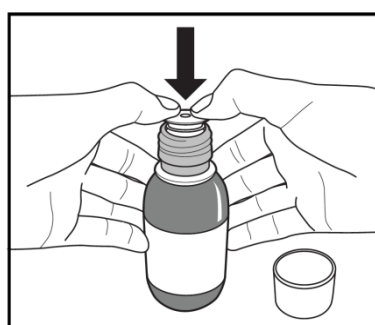


Bild C.

1. Flaskan ska tas ut från kylskåpet och datumet när flaskan togs ut från kylskåpet ska antecknas på flaskans etikett.
2. Flaskan ska skakas kraftigt i **minst 20 sekunder** tills den fasta kakan i botten på flaskan är helt dispergerad (bild A).
3. Det barnskyddande skruvlocket ska avlägsnas genom att tryckas ned ordentligt och vridas moturs (bild B).
4. Den öppna flaskan ska placeras upprätt på ett bord och plastadaptern tryckas in ordentligt i flaskhalsen så långt det går (bild C). Flaskan ska stängas med det barnskyddande skruvlocket.

För efterföljande dosering, se anvisningarna nedan: 'Hur man förbereder en dos av läkemedel'

Hur man förbereder en dos av läkemedel

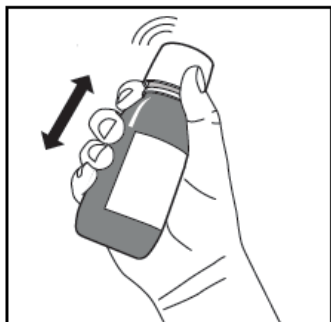


Bild D.

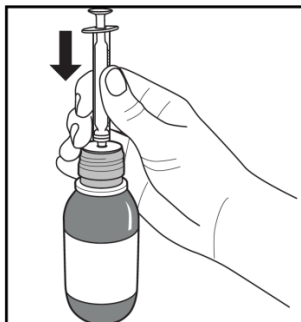


Bild E.

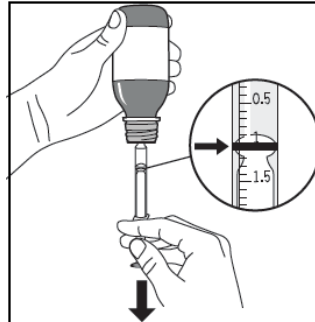


Bild F.

1. Flaskan ska skakas kraftigt i **minst 5 sekunder** (bild D).
2. Därefter ska flaskan öppnas omedelbart genom att det barnskyddande skruvlocket avlägsnas.
3. Kolven i sprutan ska tryckas ned helt.
4. Flaskan ska hållas i upprätt position och sprutan föras in ordentligt i adapters håll överst på flaskan (bild E).
5. Flaskan ska försiktigt vändas upp och ned med sprutan på plats (bild F).
6. För att dra upp den föreskrivna dosen (ml) ska kolven dras ned **långsamt** tills den övre kanten av den svarta ringen är exakt i nivå med linjen som markerar dosen (bild F). Om eventuella luftbubblor observeras i den fyllda sprutan ska kolven tryckas upp tills luftbubblorna tryckts ut. Därefter ska kolven dras ned på nytt tills den övre kanten av den svarta ringen är exakt i nivå med linjen som markerar dosen.
7. Flaskan ska vändas i upprätt position på nytt och sprutan tas ut från flaskan genom att försiktigt vrida ut den ur flaskan.
8. Dosen ska administreras i munnen omedelbart (utan spädning) för att undvika att läkemedlet stelnar i sprutan. Sprutan ska tömmas **långsamt** för att möjliggöra sväljning. Snabb uttryckning av läkemedlet kan orsaka kvävning.
9. Det barnskyddande skruvlocket ska sättas tillbaka direkt efter användning. Flaskadaptern ska inte avlägsnas.
10. Flaskan kan förvaras i temperatur upp till 25 °C eller i kylskåp.

Rengöring

Sprutan ska rengöras **omedelbart** med vatten. Sprutcyindern och kolven ska separeras och båda ska sköljas med vatten. Överskott av vatten ska skakas av och den demonterade sprutan ska lämnas att torka fram till montering på nytt för nästa doseringstillfälle.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/303/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 19 januari 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

2 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg hårda kapslar:

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

4 mg/ml oral suspension:

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Orfadin 2 mg hårda kapslar
Orfadin 5 mg hårda kapslar
Orfadin 10 mg hårda kapslar
Orfadin 20 mg hårda kapslar
Nitisinon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 2 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 5 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 10 mg nitisinon.
Varje kapsel innehåller 20 mg nitisinon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Orfadin 2 mg hårda kapslar
Orfadin 5 mg hårda kapslar
Orfadin 10 mg hårda kapslar
Orfadin 20 mg hårda kapslar
Nitisinon
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. UTGÅNGSDATUM

EXP

5. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

2 mg: Förvaras i kylskåp.
Produkten kan förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en enda period om 2 månader, efter vilken produkten måste kasseras.
Datum avlägsnat ur kylskåp:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Förvaras i kylskåp.
Produkten kan förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en enda period om 3 månader, efter vilken produkten måste kasseras.
Datum avlägsnat ur kylskåp:

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

7. MÄNGD UTTRYCKT PER ENHET

60 kapslar

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Orfadin 4 mg/ml oral suspension
nitisinon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 4 mg nitisinon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral suspension
1 flaska på 90 ml, 1 flaskadapter, 3 sprutor för oral användning (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln noga före användning.
Endast oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras upprätt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/303/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Orfadin 4 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ FLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Orfadin 4 mg/ml oral suspension
nitisinon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 4 mg nitisinon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral suspension
90 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln noga före användning.
Endast oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras upprätt.
Produkten kan förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en enda period på 2 månader, efter vilken produkten måste kasseras.
Datum för uttagande ur kylskåp:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/303/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Orfadin 2 mg hårda kapslar

Orfadin 5 mg hårda kapslar

Orfadin 10 mg hårda kapslar

Orfadin 20 mg hårda kapslar

nitisinon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orfadin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Orfadin
3. Hur du tar Orfadin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orfadin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orfadin är och vad det används för

Orfadin innehåller den aktiva substansen nitisinon. Orfadin används för att behandla:

- en sällsynt sjukdom som kallas hereditär tyrosinemi typ 1 hos vuxna, ungdomar och barn (i alla åldersspann)
- en sällsynt sjukdom som kallas alkaptonuri (AKU) hos vuxna.

Vid dessa sjukdomar kan inte din kropp bryta ned aminosyran tyrosin helt (aminosyror är våra proteins byggstenar), vilket gör att skadliga ämnen bildas. Dessa ämnen ansamlas i din kropp. Orfadin blockerar nedbrytningen av tyrosin och därför bildas inte de skadliga ämnena.

Vid behandling av hereditär tyrosinemi typ 1 måste du hålla en speciell diet när du tar detta läkemedel eftersom tyrosin kommer att finnas kvar i din kropp. Denna speciella diet har låg halt av tyrosin och fenylalanin (en annan aminosyra).

Vid behandling av AKU kan läkaren råda dig att hålla en speciell diet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Orfadin

Ta inte Orfadin

- om du är allergisk mot nitisinon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Amma inte medan du tar detta läkemedel, se avsnittet ”Graviditet och amning”.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Orfadin.

- Dina ögon kontrolleras av en ögonläkare före och regelbundet under behandling med nitisinon. Om dina ögon blir röda eller uppvisar andra tecken på påverkan, kontakta din läkare omedelbart

för att få ögonen undersökta. Ögonproblem kan vara ett tecken på otillräcklig dietkontroll, se avsnitt 4.

Under behandlingen kommer blodprov att tas för att din läkare ska kunna kontrollera att behandlingen är tillräcklig och för att säkerställa att den inte har biverkningar som orsakar blodrubbningar.

Om du får Orfadin för behandling av hereditär tyrosinemi typ 1 kontrolleras din lever regelbundet eftersom sjukdomen påverkar levern.

En uppföljande undersökning bör ske var 6:e månad av din läkare. Om du upptäcker biverkningar rekommenderas kortare intervall mellan undersökningarna.

Andra läkemedel och Orfadin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Orfadin kan påverka effekten av andra läkemedel, t.ex.:

- läkemedel mot epilepsi (t.ex. fenytoin)
- läkemedel mot blodproppar (t.ex. warfarin).

Orfadin med mat

Om du påbörjar behandling med att ta Orfadin tillsammans med mat, bör du fortsätta med det under hela behandlingen.

Graviditet och amning

Säkerheten för detta läkemedel har inte studerats hos gravida och ammande kvinnor.

Kontakta din läkare om du planerar att bli gravid. Om du blir gravid bör du omedelbart kontakta din läkare.

Amma inte medan du tar detta läkemedel, se avsnittet ”Ta inte Orfadin”.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du upplever biverkningar som påverkar synen ska du dock inte framföra fordon eller använda maskiner förrän synen är normal igen (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

3. Hur du tar Orfadin

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

För hereditär tyrosinemi typ 1 ska behandling med detta läkemedel inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

För hereditär tyrosinemi typ 1 är rekommenderad total dygnsdos 1 mg/kg kroppsvikt. Din läkare kommer att anpassa dosen individuellt.

Dosering en gång dagligen rekommenderas. På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga dostillfällen för dessa patienter.

För AKU är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen.

Om du har problem med att svälja kapslar kan du öppna dem och blanda pulvret i en liten mängd vatten eller dietprodukt i flytande form precis innan du tar medicinen.

Om du har tagit för stor mängd av Orfadin

Om du har tagit mer av medicinen än du borde ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Orfadin

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmet att ta en dos, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Orfadin

Kontakta din läkare, om du upplever att effekten av läkemedlet är för stark eller svag. Ändra inte dosen eller avsluta behandlingen utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du lägger märke till biverkningar som påverkar ögonen bör du rådgöra med din läkare omedelbart för att få ögonen undersökta. Behandling med nitisinon leder till högre tyrosinnivåer i blodet vilket kan orsaka ögonrelaterade symtom. Vanliga ögonrelaterade biverkningar (kan påverka fler än 1 av 100 patienter) som orsakas av högre tyrosinnivåer hos patienter med hereditär tyrosinemi typ 1 är inflammation i ögat (konjunktivit), grumling och inflammation i hornhinnan (keratit), ljuskänslighet (fotofobi) och ögonsmärta. Inflammation i ögonlocket (blefarit) är en mindre vanlig biverkning (kan påverka upp till 1 av 100 patienter).

Hos patienter med AKU är ögonirritation (keratopati) och ögonsmärta mycket vanliga rapporterade biverkningar (kan påverka fler än 1 av 10 patienter).

Andra biverkningar som rapporterats hos patienter med hereditär tyrosinemi typ 1 listas nedan:

Andra vanliga biverkningar

- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni) och vita blodkroppar (leukocytopeni), brist på vissa vita blodkroppar (granulocytopeni).

Andra mindre vanliga biverkningar

- Ökat antal vita blodkroppar (leukocytos),
- klåda (pruritus), hudinflammation (exfoliativ dermatit), hudutslag.

Andra biverkningar som rapporterats hos patienter med AKU listas nedan:

Andra vanliga biverkningar

- bronkit
- lunginflammation
- klåda (pruritus), hudutslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orfadin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Produkten kan förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en enda period på 2 månader (för 2 mg kapslar) eller 3 månader (för 5 mg, 10 mg och 20 mg kapslar), efter vilken produkten måste kasseras.

Glöm inte att skriva upp datumet på burken då du tar ut den ur kylskåpet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nitisinon.
Orfadin 2 mg: Varje kapsel innehåller 2 mg nitisinon.
Orfadin 5 mg: Varje kapsel innehåller 5 mg nitisinon.
Orfadin 10 mg: Varje kapsel innehåller 10 mg nitisinon.
Orfadin 20 mg: Varje kapsel innehåller 20 mg nitisinon.
- Övriga innehållsämnen är
Kapselns innehåll: pregelatiniserad stärkelse (från majs).
Kapselskal: gelatin, titandioxid (E 171).
Tryckbläcket: järnoxid (E 172), shellack, propylenglykol, ammoniumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapslarna är vita, ogenomskinliga, hårda och tillverkade av gelatin märkta med ”NTBC” och styrkan ”2 mg”, ”5 mg”, ”10 mg” eller ”20 mg” i svart. Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

Kapslarna är förpackade i plastburkar med garantiförseglad förslutning. Varje burk innehåller 60 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Bipacksedel: Information till användaren

Orfadin 4 mg/ml oral suspension nitisinon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orfadin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Orfadin
3. Hur du tar Orfadin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orfadin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orfadin är och vad det används för

Orfadin innehåller den aktiva substansen nitisinon. Orfadin används för att behandla:

- en sällsynt sjukdom som kallas hereditär tyrosinemi typ 1 hos vuxna, ungdomar och barn (i alla åldersspann)
- en sällsynt sjukdom som kallas alkaptonuri (AKU) hos vuxna.

Vid dessa sjukdomar kan inte din kropp bryta ned aminosyran tyrosin helt (aminosyror är våra proteiners byggstenar), vilket gör att skadliga ämnen bildas. Dessa ämnen ansamlas i din kropp. Orfadin blockerar nedbrytningen av tyrosin och därför bildas inte de skadliga ämnena.

Vid behandling av hereditär tyrosinemi typ 1 måste du hålla en speciell diet när du tar detta läkemedel eftersom tyrosin kommer att finnas kvar i din kropp. Denna speciella diet har låg halt av tyrosin och fenylalanin (en annan aminosyra).

Vid behandling av AKU kan läkaren råda dig att hålla en speciell diet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Orfadin

Ta inte Orfadin

- om du är allergisk mot nitisinon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Amma inte medan du tar detta läkemedel, se avsnittet ”Graviditet och amning”.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Orfadin.

- Dina ögon kontrolleras av en ögonläkare före och regelbundet under behandling med nitisinon. Om dina ögon blir röda eller uppvisar andra tecken på påverkan, kontakta din läkare omedelbart för att få ögonen undersökta. Ögonproblem kan vara ett tecken på otillräcklig dietkontroll, se avsnitt 4.

Under behandlingen kommer blodprov att tas för att din läkare ska kunna kontrollera att behandlingen är tillräcklig och för att säkerställa att den inte har biverkningar som orsakar blodrubbningar.

Om du får Orfadin för behandling av hereditär tyrosinemi typ 1 kontrolleras din lever regelbundet eftersom sjukdomen påverkar levern.

En uppföljande undersökning bör ske var 6:e månad av din läkare. Om du upptäcker biverkningar rekommenderas kortare intervall mellan undersökningarna.

Andra läkemedel och Orfadin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Orfadin kan påverka effekten av andra läkemedel, t.ex.:

- läkemedel mot epilepsi (t.ex. fenytoin)
- läkemedel mot blodproppar (t.ex. warfarin).

Orfadin med mat

Det rekommenderas att den orala suspensionen tas tillsammans med mat.

Graviditet och amning

Säkerheten för detta läkemedel har inte studerats hos gravida och ammande kvinnor.

Kontakta din läkare om du planerar att bli gravid. Om du blir gravid bör du omedelbart kontakta din läkare.

Amma inte medan du tar detta läkemedel, se avsnittet ”Ta inte Orfadin”.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du upplever biverkningar som påverkar synen ska du dock inte framföra fordon eller använda maskiner förrän synen är normal igen (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

Orfadin innehåller natrium, glycerol och natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 0,7 mg (0,03 mmol) natrium per ml.

En dos om 20 ml oral suspension (10 g glycerol) eller mer kan ge huvudvärk, magbesvär och diarré.

Natriumbensoat kan förvärra gulsot (gulfärgning av hud och ögon) hos för tidigt födda och fullgångna nyfödda med gulsot och kan utvecklas till kärnikterus (hjärnskada på grund av ansamling av bilirubin i hjärnan). Det nyfödda barnets blodnivåer av bilirubin (ett ämne som leder till gulfärgning av huden vid höga nivåer) kommer att övervakas noga. Om nivåerna är betydligt högre än de ska vara, speciellt hos för tidigt födda barn med riskfaktorer som acidosis (för lågt pH i blodet) och låg albuminnivå (ett protein i blodet) kommer behandling med Orfadin kapslar att övervägas istället för den orala suspensionen tills bilirubinnivåerna i plasma har normaliserats.

3. Hur du tar Orfadin

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Följ anvisningarna nedan för dosberedning och administrering noga för att säkerställa att rätt dos ges.

För hereditär tyrosinemi typ 1 ska behandling med detta läkemedel inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

För hereditär tyrosinemi typ 1 är rekommenderad total dygnsdos 1 mg/kg kroppsvikt. Din läkare kommer att anpassa dosen individuellt.

Dosering en gång dagligen rekommenderas. På grund av begränsade data för patienter med kroppsvikt <20 kg, rekommenderas emellertid att den totala dygnsdosen delas upp på två dagliga dostillfällen för dessa patienter.

För AKU är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen.

Den orala suspensionen ges utspädd med en spruta direkt i munnen.

Orfadin får inte injiceras. Fäst ingen nål på sprutan.

Hur man förbereder dosen som ska ges

Dosen som din läkare ordinerat ska anges i **ml suspension** och inte i mg. Detta beror på att sprutan som används för att dra upp den korrekta dosen från flaskan är markerad i ml. **Rådfråga apotekspersonal eller läkare om din ordination anges i mg.**

Förpackningen innehåller en läkemedelsflaska med ett lock, en flaskadapter och tre sprutor för oral användning (1 ml, 3 ml och 5 ml). Använd alltid en av sprutorna för oral användning som medföljer för att ta läkemedlet.

- 1 ml-sprutan (den minsta sprutan) är markerad från 0,1 ml till 1 ml med mindre 0,01 ml-graderingar. Den används för att mäta upp doser på högst 1 ml.
- 3 ml-sprutan (den medelstora sprutan) är markerad från 1 ml till 3 ml med mindre 0,1 ml-graderingar. Den används för att mäta upp doser mellan 1 ml och upp till 3 ml.
- 5 ml-sprutan (den största sprutan) är markerad från 1 ml till 5 ml med mindre 0,2 ml-graderingar. Den används för att mäta upp doser på över 3 ml.

Det är viktigt att du använder korrekt spruta när du tar läkemedlet. Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ger information om vilken spruta som du ska använda beroende på den föreskrivna dosen.

Hur man förbereder en ny flaska av läkemedel för användning första gången:

Skaka flaskan kraftigt innan den första dosen ges eftersom långvarig förvaring medför att partiklarna bildar en fast kaka på botten av flaskan. Följ anvisningarna nedan:



Bild A.

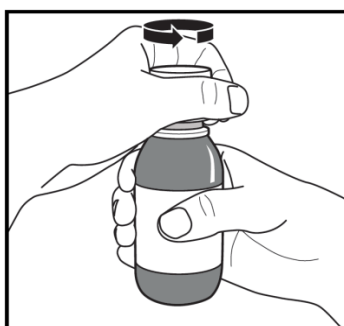


Bild B.

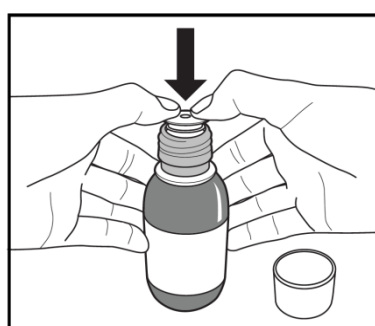


Bild C.

1. Ta ut flaskan från kylskåpet. Anteckna datumet när flaskan tas ut från kylskåpet på flaskans etikett.
2. Skaka flaskan kraftigt i **minst 20 sekunder** tills den fasta kakan i botten på flaskan är helt dispergerad (bild A).
3. Avlägsna det barnskyddande skruvlocket genom att trycka ned det ordentligt och vrida moturs (bild B).
4. Placera flaskan upprätt på ett bord. Tryck in plastadaptern ordentligt i flaskhalsen så långt som det går (bild C) och stäng flaskan med det barnskyddande skruvlocket.

För efterföljande dosering, se anvisningarna nedan: Hur man förbereder en dos av läkemedel.

Hur man förbereder en dos av läkemedel



Bild D.

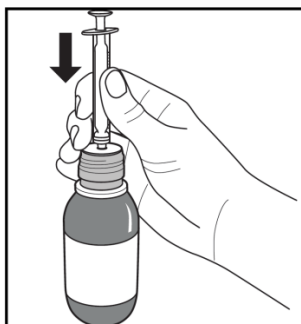


Bild E.

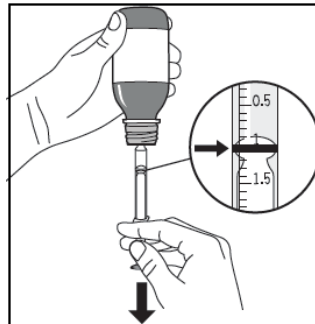


Bild F.

1. Skaka flaskan kraftigt i **minst 5 sekunder** (bild D).
2. Öppna därefter omedelbart flaskan genom att avlägsna det barnskyddande skruvlocket.
3. Tryck ned kolven helt i sprutan.
4. Håll flaskan i upprätt position och för in sprutan ordentligt i adapterns hål överst på flaskan (bild E).
5. Vänd flaskan försiktigt upp och ned med sprutan på plats (bild F).
6. För att dra upp den föreskrivna dosen (ml) ska man dra ned kolven **långsamt** tills den övre kanten av den svarta ringen är exakt i nivå med linjen som markerar dosen (bild F). Om eventuella luftbubblor observeras i den fyllda sprutan ska man trycka upp kolven tills luftbubblorna tryckts ut. Därefter ska man dra ned kolven på nytt tills den övre kanten av den svarta ringen är exakt i nivå med linjen som markerar dosen.
7. Vänd flaskan i upprätt position på nytt. Ta ut sprutan från flaskan genom att försiktigt vrida ut den ur flaskan.
8. Dosen ska administreras i munnen omedelbart (utan spädning) för att undvika att läkemedlet stelnar i sprutan. Sprutan ska tömmas **långsamt** för att möjliggöra sväljning. Snabb uttryckning av läkemedlet kan orsaka kvävning.
9. Sätt tillbaka det barnskyddande skruvlocket direkt efter användning. Flaskadaptern ska inte avlägsnas.
10. Flaskan kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 25 °C).

Rengöring:

Rengör sprutan **omedelbart** med vatten. Separera sprutacylindern och kolven och skölj båda med vatten. Skaka av överskott av vatten och låt den demonterade sprutan torka fram till dess att delarna ska sättas ihop på nytt inför nästa doseringstillfälle.

Om du har tagit för stor mängd av Orfadin

Om du har tagit mer av medicinen än du borde ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Orfadin

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmet att ta en dos, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Orfadin

Kontakta din läkare, om du upplever att effekten av läkemedlet är för stark eller svag. Ändra inte dosen eller avsluta behandlingen utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du lägger märke till biverkningar som påverkar ögonen bör du rådgå med din läkare omedelbart för att få ögonen undersökta. Behandling med nitisinon leder till högre tyrosinnivåer i blodet vilket kan orsaka ögonrelaterade symtom. Vanliga ögonrelaterade biverkningar (kan påverka fler än 1 av 100 patienter) som orsakas av högre tyrosinnivåer hos patienter med hereditär tyrosinemi typ 1 är inflammation i ögat (konjunktivit), grumling och inflammation i hornhinnan (keratit), ljuskänslighet (fotofobi) och ögonsmärta. Inflammation i ögonlocket (blefarit) är en mindre vanlig biverkning (kan påverka upp till 1 av 100 patienter).

Hos patienter med AKU är ögonirritation (keratopati) och ögonsmärta mycket vanliga rapporterade biverkningar (kan påverka fler än 1 av 10 patienter).

Andra biverkningar som rapporterats hos patienter med hereditär tyrosinemi typ 1 listas nedan:

Andra vanliga biverkningar

- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni) och vita blodkroppar (leukocytopeni), brist på vissa vita blodkroppar (granulocytopeni).

Andra mindre vanliga biverkningar

- Ökat antal vita blodkroppar (leukocytos),
- klåda (pruritus), hudinflammation (exfoliativ dermatit), hudutslag.

Andra biverkningar som rapporterats hos patienter med AKU listas nedan:

Andra vanliga biverkningar

- bronkit
- lunginflammation
- klåda (pruritus), hudutslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orfadin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras upprätt.

Efter öppnandet kan produkten förvaras vid temperatur upp till 25 °C under en enda period på 2 månader, efter vilken produkten måste kasseras.

Glöm inte att skriva upp datumet på flaskan då du tar ut den ur kylskåpet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nitisinon. En ml innehåller 4 mg nitisinon.
- Övriga innehållsämnen är hydroxypropylmetylcellulosa, glycerol (se avsnitt 2), polysorbat 80, natriumbensoat (E211) (se avsnitt 2), citronsyramonohydrat, natriumcitrat (se avsnitt 2), jordgubbsarom (konstgjord) och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Den orala suspensionen är en vit, något tjockare och ogenomskinlig suspension. Innan man skakar flaskan kan den likna en fast kaka på botten och en något opalskimrande vätska.

Den tillhandahålls i en 100 ml brun glasflaska med ett vitt barnskyddande skruvlock. Varje flaska innehåller 90 ml suspension.

Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter och tre sprutor för oral användning.

Innehavare av godkännande för försäljning

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.