

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Orfadin 2 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg nitizinon kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 2mg” nyomattal ellátott kapszulák.

A kapszulák fehér-törtfehér port tartalmaznak.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes, 1-es típusú tyrosinaemiában (HT-1) szenvedő betegek kezelése igazolt diagnózis esetén, korlátozott tirozin- és fenilalanin bevitel mellett.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A nitizinon kezelést a betegség kezelésében megfelelő gyakorlattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie. A betegség minden genotípusának terápiáját a lehető legkorábban meg kell kezdeni a teljes túlélési idő növelése és az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint májelégtelenség, májdaganat és vesebetegség. A nitizinon kezeléssel együtt szükséges a csökkentett fenilalanin és tirozin tatalmú diéta alkalmazása, valamint a plazma aminosav szintjének monitorozása (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A nitizinon adagját egyénileg kell meghatározni.

Az ajánlott kezdő adag a gyermek és felnőtt populációban 1 mg/ttkg/nap, két részre osztva, és szájon át alkalmazva.

A dózis módosítása

A rendszeres monitorozás alatt figyelni kell a vizelet szukcinil-aceton szintjét, a májfunkciót és az alfa-foetoprotein szintet (lásd 4.4 pont). Ha a vizeletben a szukcinil-aceton a kezelés megkezdése után egy hónappal még mindig kimutatható, a nitizinon adagját napi 1,5 mg/ttkg-ra kell emelni, két dózissra osztva. A biokémiai paraméterek vizsgálata alapján szükséges lehet a napi 2 mg/ttkg-os adag. Ez a maximális dózis minden beteg esetében.

Ha a biokémiai válasz megfelelő, a dózist csak a súlygyarapodásnak megfelelően kell módosítani.

Azonban a fenti vizsgálatok mellett a terápia elején illetve az egészségi állapot romlása esetén tanácsos minden mérhető biokémiai paramétert (pl.: plazma szukcinilaceton-szint, a vizelet 5-aminolevulinsav (ALA) szintje illetve az erythrociták porphobilinogén-szintáz aktivitása) szigorúbban ellenőrizni.

Speciális populációk

Nincsenek specifikus dózis javallatok az idős, illetve vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Gyermekpopuláció

A nitizinon biztonságosságát és hatását vizsgálták gyermekpopulációban. A mg/ttkg-ban adott dózis ajánlások gyermekek és felnőttek esetén azonosak.

Az alkalmazás módja

A kapszulát szét lehet nyitni, és tartalmát közvetlenül a bevétele előtt kis mennyiségű vízben vagy tápszerben kell elkeverni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A szoptatás a nitizinonnal kezelt anyák esetén tilos (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A plazma tirozinszintek monitorozása

A kezelés megkezdése előtt ajánlott a szemet réslámpával megvizsgálni. A nitizinon terápia során fellépő látási zavarokat haladék nélkül meg kell vizsgáltatni szemésszel. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg betartja a diétát és a plazma tirozin koncentrációját mérni kell. Abban az esetben, ha a plazma tirozinszintje 500 mikromol/l fölé emelkedik, akkor szigorúbb tirozin és fenilalanin diétát kell bevezetni. A plazma tirozin koncentrációjának csökkentése nem javasolt a nitizinon adagjának csökkentése vagy a kezelés elhagyása révén, mivel a metabolikus zavar a beteg egészségi állapotának romlásához vezethet.

A máj monitorozása

A májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell májfunkciós próbákkal és képkötő vizsgálatokkal. A szérum alfa-foetoprotein szintjének meghatározása szintén ajánlott. Az alfa-foetoproteinszint emelkedése a nem megfelelő kezelés jele lehet. Azoknál a betegeknél, akiknek magas az alfa-foetoprotein szintje illetve a májukban csomók észlelhetők, mindig figyelembe kell venni a rosszindulatú májbetegségek lehetőségét.

Vérlemezke és fehérvérsejt monitorozás

A vérlemezke és fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, mivel a klinikai vizsgálatok során néhány esetben reverzibilis thrombocytopeniát és leukopeniát észleltek.

Kontrollvizsgálatokat hathavonta kell végezni; nemkívánatos események jelentkezése esetén javasolt a vizsgálatok közötti időtartamot lerövidíteni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerekkel való kölcsönhatással kapcsolatban nem végeztek hagyományos vizsgálatokat.

A nitizinont *in vitro* a CYP 3A4 enzim metabolizálja, emiatt a dózis módosítására lehet szükség enziminduktorokkal és enzimgátlókkal történő együttadás során.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a nitizinon nem gátolja a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4 enzimek által mediált metabolizmust.

Élelmiszerekkel való kölcsönhatásra irányuló hagyományos vizsgálatok nem készültek. A hatékonysággal és biztonságossággal kapcsolatos adatok gyűjtése során azonban a nitizinont étkezés közben adták. Ezért, ha a nitizinon terápia kezdetekor a gyógyszert étkezés közben adták, célszerű a kezelés során végig így alkalmazni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a nitizinnel tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A nitizinnel a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nincs arra vonatkozó adat, hogy a nitizinnel az emberi anyatejben kiválasztásra kerül-e. Állatokkal végzett vizsgálatok során nem kívánt postnatalis hatások léptek fel olyan állatoknál, amelyeket nitizinnel tartalmú tejjel tápláltak. Ezért a nitizinnel kezelt anyák esetén a szoptatás tilos, mivel a csecsemőre gyakorolt nem kívánt hatás nem zárható ki (lásd 4.3 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Amennyiben a beteg a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket mérlegelni kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Azokat a mellékhatásokat, melyek legalább kismértékben összefüggésbe hozhatóak voltak a kezeléssel, az alábbi lista tartalmazza, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság alapján osztályozva. Az előfordulási arány lehet nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia

Nem gyakori: leukocytosis

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: kötőhártya-gyulladás, szaruhártya homály, szaruhártya-gyulladás, fényérzékenység, szemfájdalom.

Nem gyakori: szemhéjgyulladás.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Nem gyakori: exfoliatív dermatitis, erythemás bőrkiütés, viszketés.

A nitizinnel-kezelés a tirozinszint emelkedésével társul. Az emelkedett tirozinszint a szemlencse homályosságát és hiperkeratikus sérüléseket idéz elő. A tirozinban és fenilalaninban szegény táplálkozás korlátozza ezen típusú tirozin hiánnyal járó toxicitást (lásd 4.4 pont).

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be. A nitizinnel véletlen lenyelése tirozinban és fenilalaninban nem korlátozott táplálkozású embereknél emelheti a tirozinszintet. A megemelkedett tirozinszint a szemre, a bőrre és az idegrendszerre toxikus hatású. Az ilyen jellegű tyrosinaemia toxikus hatása a tirozin- és fenilalaninbevitel étrendi megszorításával csökkenthető. A túladagolás speciális kezeléséről nincsenek információk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatornára és az anyagcserére ható, különböző gyógyszerek, ATC kód: A16A X04.

Az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) a fumaril-aceto-acetát-hidroláz enzim hiányával jár, amely a tirozinbontó folyamatok végső lépésének enzime. A nitizinin a 4-hidroxifenil-piruvát-dehidrogenáz kompetitív antagonistája, egy olyan enzimé, mely megelőzi a fumaril-aceto-acetát-hidrolázt a tirozinlebontó folyamatban. A HT-1-ben szenvedő betegekben a normális tirozinlebontás gátlásával a nitizinin megelőzi a toxikus intermedierek, maleil-aceto-acetát valamint fumaril-aceto-acetát felhalmozódását. A HT-1-ben szenvedő betegekben ezek az intermedierek toxikus metabolitokká, szukcinil-acetonná és szukcinil-aceto-acetáttá alakulnak át. A szukcinil-aceton gátolja a porfirinszintézist, mely az 5-aminolevulinsav felhalmozódásához vezet.

A nitizinin kezelés normális porfirinszintézist, ezáltal pedig normális erythrocyta PBG-szintáz aktivitást és a vizelet megfelelő 5-ALA koncentrációját eredményezi. Emellett csökkenti a szukcinil-aceton vizelettel történő kiválasztódását, növeli a plazma tirozin koncentrációját, valamint a fenolsavak vizelettel történő kiválasztódását. A klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a betegek több mint 90%-ánál normalizálódott a vizelet szukcinil-aceton tartalma a kezelés első hetében. A dózis megfelelő beállítása esetén a szukcinil-aceton nem mutatható ki a vizeletben vagy a plazmában.

A teljes túlélésre gyakorolt hatások:

Az irodalmi adatok összehasonlítása során láthatjuk, hogy a diétával kombinált nitizinin kezelés a HT-1 összes fenotípusánál jobb túlélési kilátásokat eredményez. Ezt az alábbi táblázat mutatja:

Életkor a kezelés kezdetén vagy a diagnózis időpontjában	A túlélés valószínűsége			
	Nitizinin kezelés		Diétás kontroll*	
	5 év	10 év	5 év	10 év
<2 hónap	82	--	28	--
> 2-6 hónap	95	95	51	34
>6 hónap	92	86	93	59

*1. ábra szerint, Van Spronsen et al., 1994.

Az adatok szerint a nitizinin kezelés a májsejt daganat kifejlődésének kockázatát is csökkenti (2,3-3,7-szer nagyobb arányban) a csupán diétával kezelt betegekhez képest. Kiderült, hogy a kezelés korai elkezdése a májsejt carcinoma kialakulásának kockázatát tovább csökkenti (13,5-szer jobban, ha a kezelés 12 hónapos kor előtt kezdődött).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hagyományos felszívódási, megoszlási, metabolizációs és kiválasztódási vizsgálatokat nem végeztek a nitizinnel. 10 egészséges férfi önkéntesen a nitizinin kapszula egyszeri dózisának (1 mg/ttkg) bevétele után a hatóanyag terminális felezési ideje (medián) 54 óra volt. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokat 207 főből álló, HT-1-ben szenvedő betegcsoporton végezték. A clearance 0,0956 l/ttkg/nap, a felezési idő 52,1 óra volt.

Azokban az *in vitro* vizsgálatokban, ahol emberi májmikroszómát és cDNS-expresszált P450 enzimet használtak, korlátozott CYP 3A4 mediált metabolizmust észleltek.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A nitizinon a klinikai dózistartományban egérben és nyúlban embrionális ill. magzati károsodást eredményezett. Nyúlban a nitizinon az ajánlott maximális emberi adagnál (2 mg/ttkg/nap) 2,5-szer magasabb adag felett a dózis emelkedésével párhuzamosan fokozta a malformációk számát (köldöksérv, gastroschisis).

Az egéren végzett pre- és postnatális vizsgálatok során az utódok életben maradásának és növekedésének statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték az elválasztási szakban az ajánlott maximális emberi adagnál 125-ször ill. 25-ször nagyobb expozíció esetén. Ez az expozíció 5 mg/kg/nap adag felett az utód életben maradását trendhatásként befolyásolta. Patkányokban az anyatejen keresztüli expozíció az utódoknál átlagos testtömegcsökkenést és szaruhártya sérüléseket eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok során mutagén hatást nem, de gyenge clastogén aktivitást észleltek. *In vivo* genotoxicitásra nincs bizonyíték (egér mikronucleus vizsgálat és egér máj UDS assay [unscheduled DNA synthesis assay – nem tervezett DNS-szintézis assay]). Karcinogitással kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Kapszula héj

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Jelölő festék

fekete vas-oxid (E 172),

sellak,

propilénlikol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A lejárati idő alatt a beteg 3 hónapon keresztül tárolhatja a készítményt 25°C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, ezután a készítményt meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 darab kapszulát tartalmazó, kis sűrűségű polietilénből készült biztonsági zárókupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén tartály.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/303/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az engedély első kiadásának dátuma: 2005/02/21
A legutóbbi megújítás dátuma: 2010/02/21

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Orfadin 5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg nitizinon kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 5mg” nyomattal ellátott kapszulák.

A kapszulák fehér-törtfehér port tartalmaznak.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes, 1-es típusú tyrosinaemiában (HT-1) szenvedő betegek kezelése igazolt diagnózis esetén, korlátozott tirozin- és fenilalaninbevitel mellett.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A nitizinon kezelést a betegség kezelésében megfelelő gyakorlattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie. A betegség minden genotípusának terápiáját a lehető legkorábban meg kell kezdeni a teljes túlélési idő növelése és az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint májelégtelenség, májdaganat és vesebetegség. A nitizinon kezeléssel együtt szükséges a csökkentett fenilalanin és tirozin tartalmú diéta alkalmazása, valamint a plazma aminosav szintjének monitorozása (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A nitizinon adagját egyénileg kell meghatározni.

Az ajánlott kezdő adag a gyermek és felnőtt populációban 1 mg/ttkg/nap két részre osztva és szájon át alkalmazva.

A dózis módosítása

A rendszeres monitorozás alatt figyelni kell a vizelet szukcinil-aceton szintjét, a májfunkciót és az alfa-foetoprotein szintet (lásd 4.4 pont). Ha a vizeletben a szukcinil-aceton a kezelés megkezdése után egy hónappal még mindig kimutatható, a nitizinon adagját napi 1,5 mg/ttkg-ra kell emelni, két dózissra osztva. A biokémiai paraméterek vizsgálata alapján szükséges lehet a napi 2 mg/ttkg-os adag. Ez a maximális dózis minden beteg esetében.

Ha a biokémiai válasz megfelelő, a dózist csak a súlygyarapodásnak megfelelően kell módosítani.

Azonban a fenti vizsgálatok mellett a terápia elején illetve az egészségi állapot romlása esetén tanácsos minden mérhető biokémiai paramétert (pl.: plazma szukcinilaceton-szint, a vizelet 5-aminolevulinsav (ALA) szintje illetve az erythrociták porphobilinogén-szintáz aktivitása) szigorúbban ellenőrizni.

Speciális populációk

Nincsenek specifikus dózis javallatok az idős, illetve vese-, vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Gyermekpopuláció

A nitizinon biztonságosságát és hatását vizsgálták gyermek populációban. A mg/ttkg-ban adott dózis ajánlások gyermekek és felnőttek esetén azonosak.

Az alkalmazás módja

A kapszulát szét lehet nyitni és tartalmát közvetlenül a bevétele előtt kis mennyiségű vízben vagy tápszerben kell elkeverni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A szoptatás a nitizinonnal kezelt anyák esetén tilos (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A plazma tirozinszintek monitorozása

A kezelés megkezdése előtt ajánlott a szemet réslámpával megvizsgálni. A nitizinon terápia során fellépő látási zavarokat haladék nélkül meg kell vizsgáltatni szemésszel. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg betartja a diétát és a plazma tirozin koncentrációját mérni kell. Abban az esetben, ha a plazma tirozinszintje 500 mikromol/l fölé emelkedik, akkor szigorúbb tirozin és fenilalanin diétát kell bevezetni. A plazma tirozin koncentrációjának csökkentése nem javasolt a nitizinon adagjának csökkentése vagy a kezelés elhagyása révén, mivel a metabolikus zavar a beteg egészségi állapotának romlásához vezethet.

A máj monitorozása

A májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell májfunkciós próbákkal és képkotó vizsgálatokkal. A szérum alfa-foetoprotein szintjének meghatározása szintén ajánlott. Az alfa-foetoproteinszint emelkedése a nem megfelelő kezelés jele lehet. Azoknál a betegeknél, akiknek magas az alfa-foetoprotein szintje illetve a májukban csomók észlelhetők, mindig figyelembe kell venni a rosszindulatú májbetegségek lehetőségét.

Vérlemezke és fehérvérsejt monitorozás

A vérlemezke és fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, mivel a klinikai vizsgálatok során néhány esetben reverzibilis thrombocytopeniát és leukopeniát észleltek.

Kontrollvizsgálatokat hathavonta kell végezni; nemkívánatos események jelentkezése esetén javasolt a vizsgálatok közötti időtartamot lerövidíteni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerekkel való kölcsönhatással kapcsolatban nem végeztek hagyományos vizsgálatokat.

A nitizinont *in vitro* a CYP 3A4 enzim metabolizálja, emiatt a dózis módosítására lehet szükség enziminduktorokkal és enzimgátlókkal történő együttadás során.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a nitizinon nem gátolja a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4 enzimek által mediált metabolizmust.

Élelmiszerekkel való kölcsönhatásra irányuló hagyományos vizsgálatok nem készültek. A hatékonysággal és biztonságossággal kapcsolatos adatok gyűjtése során azonban a nitizinont étkezés közben adták. Ezért, ha a nitizinon terápia kezdetekor a gyógyszert étkezés közben adták, célszerű a kezelés során végig így alkalmazni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a nitizinon tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A nitizinont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nincs arra vonatkozó adat, hogy a nitizinon az emberi anyatejben kiválasztásra kerül-e. Állatokkal végzett vizsgálatok során nem kívánt postnatalis hatások léptek fel olyan állatoknál, amelyeket nitizinon tartalmú tejjel tápláltak. Ezért a nitizinonnal kezelt anyák esetén a szoptatás tilos, mivel a csecsemőre gyakorolt nem kívánt hatás nem zárható ki (lásd 4.3 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Amennyiben a beteg a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket mérlegelni kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Azokat a mellékhatásokat, melyek legalább kismértékben összefüggésbe hozhatóak voltak a kezeléssel, az alábbi lista tartalmazza, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság alapján osztályozva. Az előfordulási arány lehet nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia

Nem gyakori: leukocytosis

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: kötőhártya-gyulladás, szaruhártya homály, szaruhártya-gyulladás, fényérzékenység, szemfájdalom.

Nem gyakori: szemhéjgyulladás.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Nem gyakori: exfoliatív dermatitis, erythemás bőrkiütés, viszketés.

A nitizinon-kezelés a tirozinszint emelkedésével társul. Az emelkedett tirozinszint a szemlencse homályosságát és hiperkeratikus sérüléseket idéz elő. A tirozinban és fenilalaninban szegény táplálkozás korlátozza ezen típusú tirozin hiánnyal járó toxicitást (lásd 4.4 pont).

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be. A nitizinon véletlen lenyelése tirozinban és fenilalaninban nem korlátozott táplálkozású embereknél emelheti a tirozinszintet. A megemelkedett tirozinszint a szemre, a bőrre és az idegrendszerre toxikus hatású. Az ilyen jellegű tyrosinaemia toxikus hatása a tirozin- és fenilalaninbevitel étrendi megszorításával csökkenthető. A túladagolás speciális kezeléséről nincsenek információk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatornára és az anyagcserére ható, különböző gyógyszerek, ATC kód: A16A X04.

Az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) a fumaril-aceto-acetát-hidroláz enzim hiányával jár, amely a tirozinbontó folyamatok végső lépésének enzime. A nitizinin a 4-hidroxi-fenil-piruvát-dehidrogenáz kompetitív antagonistája, egy olyan enzimé, mely megelőzi a fumaril-aceto-acetát-hidroláz a tirozinlebontó folyamatban. A HT-1-ben szenvedő betegekben a normális tirozinlebontás gátlásával a nitizinin megelőzi a toxikus intermedierek, maleil-aceto-acetát valamint fumaril-aceto-acetát felhalmozódását. A HT-1-ben szenvedő betegekben ezek az intermedierek toxikus metabolitokká, szukcinil-acetonná és szukcinil-aceto-acetáttá alakulnak át. A szukcinil-aceton gátolja a porfirinszintézist, mely az 5-aminolevulinsav felhalmozódásához vezet.

A nitizinin kezelés normális porfirinszintézist, ezáltal pedig normális erythrocyta PBG-szintáz aktivitást és a vizelet megfelelő 5-ALA koncentrációját eredményezi. Emellett csökkenti a szukcinil-aceton vizelettel történő kiválasztódását, növeli a plazma tirozin koncentrációját, valamint a fenolsavak vizelettel történő kiválasztódását. A klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a betegek több mint 90%-ánál normalizálódott a vizelet szukcinil-aceton tartalma a kezelés első hetében. A dózis megfelelő beállítása esetén a szukcinil-aceton nem mutatható ki a vizeletben vagy a plazmában.

A teljes túlélésre gyakorolt hatások:

Az irodalmi adatok összehasonlítása során láthatjuk, hogy a diétával kombinált nitizinin kezelés a HT-1 összes fenotípusánál jobb túlélési kilátásokat eredményez. Ezt az alábbi táblázat mutatja:

Életkor a kezelés kezdetén vagy a diagnózis időpontjában	A túlélés valószínűsége			
	Nitizinin kezelés		Diétás kontroll*	
	5 év	10 év	5 év	10 év
<2 hónap	82	--	28	--
> 2-6 hónap	95	95	51	34
>6 hónap	92	86	93	59

*1. ábra szerint, Van Spronsen et al., 1994.

Az adatok szerint a nitizinin kezelés a májsejt daganat kifejlődésének kockázatát is csökkenti (2,3-3,7-szer nagyobb arányban) a csupán diétával kezelt betegekhez képest. Kiderült, hogy a kezelés korai elkezdése a májsejt carcinoma kialakulásának kockázatát tovább csökkenti (13,5-szer jobban, ha a kezelés 12 hónapos kor előtt kezdődött).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hagyományos felszívódási, megoszlási, metabolizációs és kiválasztódási vizsgálatokat nem végeztek a nitizinnel. 10 egészséges férfi önkéntesen a nitizinin kapszula egyszeri dózisának (1 mg/ttkg) bevétele után a hatóanyag terminális felezési ideje (medián) 54 óra volt. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokat 207 főből álló, HT-1-ben szenvedő betegcsoporton végezték. A clearance 0,0956 l/ttkg/nap, a felezési idő 52,1 óra volt.

Azokban az *in vitro* vizsgálatokban, ahol emberi májmikroszómát és cDNS-expresszált P450 enzimet használtak, korlátozott CYP 3A4 mediált metabolizmust észleltek.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A nitizinon a klinikai dózistartományban egérben és nyúlban embrionális ill. magzati károsodást eredményezett. Nyúlban a nitizinon az ajánlott maximális emberi adagnál (2 mg/ttkg/nap) 2,5-szer magasabb adag felett a dózis emelkedésével párhuzamosan fokozta a malformációk számát (köldöksérv, gastroschisis).

Az egéren végzett pre- és postnatális vizsgálatok során az utódok életben maradásának és növekedésének statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték az elválasztási szakban az ajánlott maximális emberi adagnál 125-ször ill. 25-ször nagyobb expozíció esetén. Ez az expozíció 5 mg/kg/nap adag felett az utód életben maradását trendhatásként befolyásolta. Patkányokban az anyatejen keresztüli expozíció az utódoknál átlagos testtömegcsökkenést és szaruhártya sérüléseket eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok során mutagén hatást nem, de gyenge clastogén aktivitást észleltek. *In vivo* genotoxicitásra nincs bizonyíték (egér mikronucleus vizsgálat és egér máj UDS assay [unscheduled DNA synthesis assay – nem tervezett DNS-szintézis assay]). Karcinogitással kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulátöltet

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Kapszula héj

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Jelölő festék,
fekete vas-oxid (E 172),
sellak
propilénlikol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A lejáratási idő alatt a beteg 3 hónapon keresztül tárolhatja a készítményt 25°C –ot meg nem haladó hőmérsékleten, ezután a készítményt meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 darab kapszulát tartalmazó, kis sűrűségű polietilénből készült biztonsági zárókupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén tartály.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/303/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az engedély első kiadásának dátuma: 2005/02/21
A legutóbbi megújítás dátuma: 2010/02/21

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Orfadin 10 mg kemény kapszula.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg nitizinon kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, átlátszatlan, a kapszula testén fekete, „NTBC 10mg” nyomattal ellátott kapszulák.

A kapszulák fehér-törtfehér port tartalmaznak.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes, 1-es típusú tyrosinaemiában (HT-1) szenvedő betegek kezelése igazolt diagnózis esetén, korlátozott tirozin- és fenilalaninbevitel mellett.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A nitizinon kezelést a betegség kezelésében megfelelő gyakorlattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie. A betegség minden genotípusának terápiáját a lehető legkorábban meg kell kezdeni a teljes túlélési idő növelése és az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint májelégtelenség, májdaganat és vesebetegség. A nitizinon kezeléssel együtt szükséges a csökkentett fenilalanin és tirozin tartalmú diéta alkalmazása, valamint a plazma aminosav szintjének monitorozása (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A nitizinon adagját egyénileg kell meghatározni.

Az ajánlott kezdő adag a gyermek és felnőtt populációban 1 mg/ttkg/nap két részre osztva és szájon át alkalmazva.

A dózis módosítása

A rendszeres monitorozás alatt figyelni kell a vizelet szukcinil-aceton szintjét, a májfunkciót és az alfa-foetoprotein szintet (lásd 4.4 pont). Ha a vizeletben a szukcinil-aceton a kezelés megkezdése után egy hónappal még mindig kimutatható, a nitizinon adagját napi 1,5 mg/ttkg-ra kell emelni, két dózissra osztva. A biokémiai paraméterek vizsgálata alapján szükséges lehet a napi 2 mg/ttkg-os adag. Ez a maximális dózis minden beteg esetében.

Ha a biokémiai válasz megfelelő, a dózist csak a súlygyarapodásnak megfelelően kell módosítani.

Azonban a fenti vizsgálatok mellett a terápia elején illetve az egészségi állapot romlása esetén tanácsos minden mérhető biokémiai paramétert (pl.: plazma szukcinilaceton-szint, a vizelet 5-aminolevulinsav (ALA) szintje illetve az erythrocyták porphobilinogén-szintáz aktivitása) szigorúbban ellenőrizni.

Speciális populációk

Nincsenek specifikus dózis javallatok az idős, illetve vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Gyermekpopuláció

A nitizinon biztonságosságát és hatását vizsgálták gyermekpopulációban. A mg/ttkg-ban adott dózis ajánlások gyermekek és felnőttek esetén azonosak.

Az alkalmazás módja

A kapszulát szét lehet nyitni, és tartalmát közvetlenül a bevétele előtt kis mennyiségű vízben vagy tápszerben kell elkeverni..

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A szoptatás a nitizinonnal kezelt anyák esetén tilos (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A plazma tirozinszintek monitorozása

A kezelés megkezdése előtt ajánlott a szemet réslámpával megvizsgálni. A nitizinon terápia során fellépő látási zavarokat haladék nélkül meg kell vizsgáltatni szemésszel. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg betartja a diétát és a plazma tirozin koncentrációját mérni kell. Abban az esetben, ha a plazma tirozinszintje 500 mikromol/l fölé emelkedik, akkor szigorúbb tirozin és fenilalanin diétát kell bevezetni. A plazma tirozin koncentrációjának csökkentése nem javasolt a nitizinon adagjának csökkentése vagy a kezelés elhagyása révén, mivel a metabolikus zavar a beteg egészségi állapotának romlásához vezethet.

A máj monitorozása

A májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell májfunkciós próbákkal és képkotó vizsgálatokkal. A szérum alfa-foetoprotein szintjének meghatározása szintén ajánlott. Az alfa-foetoproteinszint emelkedése a nem megfelelő kezelés jele lehet. Azoknál a betegeknél, akiknek magas az alfa-foetoprotein szintje illetve a májukban csomók észlelhetők, mindig figyelembe kell venni a rosszindulatú májbetegségek lehetőségét.

Vérlemezke és fehérvérsejt monitorozás

A vérlemezke és fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, mivel a klinikai vizsgálatok során néhány esetben reverzibilis thrombocytopeniát és leukopeniát észleltek.

Kontrollvizsgálatokat hathavonta kell végezni; nemkívánatos események jelentkezése esetén javasolt a vizsgálatok közötti időtartamot lerövidíteni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerekkel való kölcsönhatással kapcsolatban nem végeztek hagyományos vizsgálatokat.

A nitizinont *in vitro* a CYP 3A4 enzim metabolizálja, emiatt a dózis módosítására lehet szükség enziminduktorokkal és enzimgátlókkal történő együttadás során.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a nitizinon nem gátolja a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4 enzimek által mediált metabolizmust.

Élelmiszerekkel való kölcsönhatásra irányuló hagyományos vizsgálatok nem készültek. A hatékonysággal és biztonságossággal kapcsolatos adatok gyűjtése során azonban a nitizinont étkezés közben adták. Ezért, ha a nitizinon terápia kezdetekor a gyógyszert étkezés közben adták, célszerű a kezelés során végig így alkalmazni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a nitizinnel tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A nitizinnel a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nincs arra vonatkozó adat, hogy a nitizinnel az emberi anyatejben kiválasztásra kerül-e. Állatokkal végzett vizsgálatok során nem kívánt postnatalis hatások léptek fel olyan állatoknál, amelyeket nitizinnel tartalmú tejjel tápláltak. Ezért a nitizinnel kezelt anyák esetén a szoptatás tilos, mivel a csecsemőre gyakorolt nem kívánt hatás nem zárható ki (lásd 4.3 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Amennyiben a beteg a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket mérlegelni kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Azokat a mellékhatásokat, melyek legalább kismértékben összefüggésbe hozhatóak voltak a kezeléssel, az alábbi lista tartalmazza, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság alapján osztályozva. Az előfordulási arány lehet nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia

Nem gyakori: leukocytosis

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: kötőhártya-gyulladás, szaruhártya homály, szaruhártya-gyulladás, fényérzékenység, szemfájdalom.

Nem gyakori: szemhéjgyulladás.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Nem gyakori: exfoliatív dermatitis, erythemás bőrkiütés, viszketés.

A nitizinnel-kezelés a tirozinszint emelkedésével társul. Az emelkedett tirozinszint a szemlencse homályosságát és hiperkeratikus sérüléseket idéz elő. A tirozinban és fenilalaninban szegény táplálkozás korlátozza ezen típusú tirozin hiánnyal járó toxicitást (lásd 4.4 pont).

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be. A nitizinnel véletlen lenyelése tirozinban és fenilalaninban nem korlátozott táplálkozású embereknél emelheti a tirozinszintet. A megemelkedett tirozinszint a szemre, a bőrre és az idegrendszerre toxikus hatású. Az ilyen jellegű tyrosinaemia toxikus hatása a tirozin- és fenilalaninbevitel étrendi megszorításával csökkenthető. A túladagolás speciális kezeléséről nincsenek információk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatornára és az anyagcserére ható, különböző gyógyszerek, ATC kód: A16A X04.

Az örökletes 1-es típusú tyrosinaemia (HT-1) a fumaril-aceto-acetát-hidroláz enzim hiányával jár, amely a tirozinbontó folyamatok végső lépésének enzime. A nitizinin a 4-hidroxifenil-piruvát-dehidrogenáz kompetitív antagonistája, egy olyan enzimé, mely megelőzi a fumaril-aceto-acetát-hidrolázt a tirozinlebontó folyamatban. A HT-1-ben szenvedő betegekben a normális tirozinlebontás gátlásával a nitizinin megelőzi a toxikus intermedierek, maleil-aceto-acetát valamint fumaril-aceto-acetát felhalmozódását. A HT-1-ben szenvedő betegekben ezek az intermedierek toxikus metabolitokká, szukcinil-acetonná és szukcinil-aceto-acetáttá alakulnak át. A szukcinil-aceton gátolja a porfirinszintézist, mely az 5-aminolevulinsav felhalmozódásához vezet.

A nitizinin kezelés normális porfirinszintézist, ezáltal pedig normális erythrocyta PBG-szintáz aktivitást és a vizelet megfelelő 5-ALA koncentrációját eredményezi. Emellett csökkenti a szukcinil-aceton vizelettel történő kiválasztódását, növeli a plazma tirozin koncentrációját, valamint a fenolsavak vizelettel történő kiválasztódását. A klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a betegek több mint 90%-ánál normalizálódott a vizelet szukcinil-aceton tartalma a kezelés első hetében. A dózis megfelelő beállítása esetén a szukcinil-aceton nem mutatható ki a vizeletben vagy a plazmában.

A teljes túlélésre gyakorolt hatások:

Az irodalmi adatok összehasonlítása során láthatjuk, hogy a diétával kombinált nitizinin kezelés a HT-1 összes fenotípusánál jobb túlélési kilátásokat eredményez. Ezt az alábbi táblázat mutatja:

Életkor a kezelés kezdetén vagy a diagnózis időpontjában	A túlélés valószínűsége			
	Nitizinin kezelés		Diétás kontroll*	
	5 év	10 év	5 év	10 év
<2 hónap	82	--	28	--
> 2-6 hónap	95	95	51	34
>6 hónap	92	86	93	59

*1. ábra szerint, Van Spronsen et al., 1994.

Az adatok szerint a nitizinin kezelés a májsejt daganat kifejlődésének kockázatát is csökkenti (2,3-3,7-szer nagyobb arányban) a csupán diétával kezelt betegekhez képest. Kiderült, hogy a kezelés korai elkezdése a májsejt carcinoma kialakulásának kockázatát tovább csökkenti (13,5-szer jobban, ha a kezelés 12 hónapos kor előtt kezdődött).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hagyományos felszívódási, megoszlási, metabolizációs és kiválasztódási vizsgálatokat nem végeztek a nitizinnel. 10 egészséges férfi önkéntesen a nitizinin kapszula egyszeri dózisának (1 mg/ttkg) bevétele után a hatóanyag terminális felezési ideje (medián) 54 óra volt. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokat 207 főből álló, HT-1-ben szenvedő betegcsoporton végezték. A clearance 0,0956 l/ttkg/nap, a felezési idő 52,1 óra volt.

Azokban az *in vitro* vizsgálatokban, ahol emberi májmikroszómát és cDNS-expresszált P450 enzimet használtak, korlátozott CYP 3A4 mediált metabolizmust észleltek.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A nitizinon a klinikai dózistartományban egérben és nyúlban embrionális ill. magzati károsodást eredményezett. Nyúlban a nitizinon az ajánlott maximális emberi adagnál (2 mg/ttkg/nap) 2,5-ször magasabb adag felett a dózis emelkedésével párhuzamosan fokozta a malformációk számát (köldöksérv, gastroschisis).

Az egéren végzett pre- és postnatális vizsgálatok során az utódok életben maradásának és növekedésének statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték az elválasztási szakban az ajánlott maximális emberi adagnál 125-ször ill. 25-ször nagyobb expozíció esetén. Ez az expozíció 5 mg/kg/nap adag felett az utód életben maradását trendhatásként befolyásolta. Patkányokban az anyatejen keresztüli expozíció az utódoknál átlagos testtömegcsökkenést és szaruhártya sérüléseket eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok során mutagén hatást nem, de gyenge clastogén aktivitást észleltek. *In vivo* genotoxicitásra nincs bizonyíték (egér mikronucleus vizsgálat és egér máj UDS assay [unscheduled DNA synthesis assay – nem tervezett DNS-szintézis assay]). Karcinogitással kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Kapszula héj

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Jelölő festék

fekete vas-oxid (E 172),

sellak,

propilénlikol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A lejárati idő alatt a beteg 3 hónapon keresztül tárolhatja a készítményt 25°C –ot meg nem haladó hőmérsékleten, ezután a készítményt meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 darab kapszulát tartalmazó, kis sűrűségű polietilénből készült biztonsági zárókupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén tartály.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/303/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az engedély első kiadásának dátuma: 2005/02/21
A legutóbbi megújítás dátuma: 2010/02/21

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A GYÓGYSZERBIZTONSÁGI JELENTÉS (PSUR) beadása évenként fog történni, amíg az EMBERI FELHASZNÁLÁSRA SZÁNT GYÓGYSZEREK BIZOTTSÁGA (CHMP) másként nem határoz.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS/KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg nitizinon kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 darab kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/303/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Orfadin 2 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÚNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS/TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Nitizinon
Oralis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Az Orfadin kapszula 3 hónapon keresztül tárolható 25°C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, ezután a terméket meg kell semmisíteni.
A hűtőből történő kivétel dátuma:

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

7. A TARTALOM EGYSÉGBEN MEGADVA

60 darab kapszula

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CSOMAGOLÁS/KARTON****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orfadin 5 mg kemény kapszula
Nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg nitizinon kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 darab kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/303/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Orfadin 5 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS/ CÍMKE

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orfadin 5 mg kemény kapszula
Nitizinon
Oralis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az Orfadin kapszula 3 hónapon keresztül tárolható 25°C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, ezután a terméket meg kell semmisíteni
A hűtőből történő kivétel dátuma:

6. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

7. A TARTALOM EGYSÉGBEN MEGADVA

60 darab kapszula

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CSOMAGOLÁS/KARTON****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orfadin 10 mg kemény kapszula
Nitizinon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg nitizinon kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 darab kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/303/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Orfadin 10 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS/ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orfadin 10 mg kemény kapszula
Nitizinon
Oralis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az Orfadin kapszula 3 hónapon keresztül tárolható 25°C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, ezután a terméket meg kell semmisíteni
A hűtőből történő kivétel dátuma:

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

7. A TARTALOM EGYSÉGBEN MEGADVA

60 darab kapszula

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Orfadin 2 mg kemény kapszula
Orfadin 5 mg kemény kapszula
Orfadin 10 mg kemény kapszula

Nitizininon

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Orfadin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Orfadin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Orfadin-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Orfadin-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ORFADIN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Orfadin hatóanyaga a nitizininon. Az Orfadin egy ritka betegség, az úgynevezett örökletes 1-es típusú tirozinémia kezelésére javasolt.

A betegség következtében szervezete nem képes teljes mértékben lebontani a tirozin nevű aminosavat (az aminosavak a fehérjéink építőkövei), és káros anyagokat képez. Ezek az anyagok felhalmozódnak a szervezetében.

Az Orfadin gátolja a tirozin lebomlását és a káros vegyületek keletkezését.

Speciális diétát kell alkalmaznia az Orfadin szedése alatt, mert a tirozin bentmarad a szervezetében. Ennek a speciális diétának az alapja az alacsony tirozin- és fenilalanin-tartalom.

2. TUDNIVALÓK AZ ORFADIN SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Orfadin-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a nitizininonra vagy az Orfadin bármely segédanyagára (lásd a 6. pontot).

Az Orfadin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha bepirosodik a szeme, vagy egyéb tüneteket észlel a szemén. Azonnal vizsgáltsa meg orvosával. A szemén észlelt tünetek a nem megfelelően betartott diéta jelei lehetnek.

A kezelés alatt a vérkép ellenőrzése szükséges annak érdekében, hogy az orvosa ellenőrizni tudja, hogy megfelelő-e a terápia és megbizonyosodjon arról, hogy nem léptek fel olyan mellékhatások, melyek vérképzőszervi zavarokat okozhatnak.

Máját rendszeres időközönként ellenőrizni fogják, mert a betegség hatással van rá.

Orvosa 6 havonta kell, hogy ellenőrizze. Amennyiben bármilyen mellékhatást tapasztal, rövidebb időtartamok javasoltak.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Orfadin egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Amennyiben az Orfadin szedését étkezés közben kezdi el, akkor javasolt, hogy a kezelés teljes ideje alatt az étkezés közbeni bevételt folytassa.

Terhesség és szoptatás

Az Orfadin biztonságosságát nem vizsgálták terhes nőknél és szoptató anyákon. Ha terhes vagy gyermeket szeretne, kérjük, ezt közölje orvosával.

Ennek a gyógyszernek a szedése alatt ne szoptasson

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Amennyiben Ön a látását érintő mellékhatásokat tapasztal, akkor mérlegelni kell, hogy képes-e gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ORFADIN-T

A nitizinon-kezelést az örökletes 1-es típusú tirozinémiában szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Az Orfadin-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény szokásos teljes napi adagja: 1 mg/testtömeg-kilogramm/nap, 2 adagra elosztva.

Kezelőorvosa egyénileg fogja az adagját beállítani.

Ha a kapszula lenyelése problémát okoz Önnek, akkor közvetlenül a bevétel előtt szét lehet nyitni és tartalmát kis mennyiségű vízben, vagy tápszerben el kell keverni.

Ha az előírtnál több Orfadin-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Orfadin-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot, kérjük forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha idő előtt abbahagyja az Orfadin-kezelést

Ha az az érzése, hogy az Orfadin nem hat megfelelően, forduljon orvosához. Az adagon ne változtasson, és ne hagyja abba a kezelést, csak ha azt orvosával már megbeszélte.

Ha bármilyen egyéb kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Orfadin is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben bármilyen, a szemét érintő mellékhatást észlel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához szemészeti vizsgálat céljából.

Az alábbiakban felsorolt lehetséges mellékhatások gyakorisága a következő megegyezés szerint került meghatározásra:

Nagyon gyakori:	10 beteg közül több mint 1 beteget érint
Gyakori:	100 beteg közül 1 – 10 beteget érint
Nem gyakori:	1000 beteg közül 1 – 10 beteget érint
Ritka:	10 000 beteg közül 1 – 10 beteget érint
Nagyon ritka:	10 000 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érint
Nem ismert:	A rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

Gyakori mellékhatások

- Különböző szemészeti tünetek: kötőhártya-gyulladás (konjunktivitisz), a szaruhártyában kialakuló homály és -gyulladás, fényérzékenység, szemfájdalom,
- csökkent vérlemezke- és fehérvérsejtszám, bizonyos típusú fehérvérsejtek hiánya (granulocitopénia).

Nem gyakori mellékhatások

- szemhéjgyulladás,
- emelkedett fehérvérsejtszám,
- viszketés, bőrgyulladás (exfoliatív dermatitisz), kiütés.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ ORFADIN-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és címkén feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje az Orfadin-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Az Orfadin kapszula egyszeri, maximum 3 hónapos időtartamra kivehető a hűtőből, és 25°C-ot meg nem haladó hőmérsékleten tárolható, ezután azonban a készítményt meg kell semmisíteni.

Ne felejtse el ráírni a tartályra a hűtőből történő kivétel dátumát.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Orfadin

A készítmény hatóanyaga a:

- nitizinon.

Egy kapszula 2 mg, 5 mg, vagy 10 mg nitizinont tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Kapszulatöltet:

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő.

Kapszula héj:
Zselatin
titán-dioxid (E 171).
Jelölő festék:
vas-oxid (E 172)
sellak
propilénlikol

Milyen az Orfadin készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Orfadin kapszula fehér, átlátszatlan kemény zselatin kapszula, melyre feketével rá van nyomtatva az „NTBC” jelzés és a hatáserősség, „2 mg”, „5 mg” vagy „10 mg”. A kapszulák fehér vagy törtfehér port tartalmaznak.

A kapszulák gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott műanyag tartályba vannak csomagolva. Egy tartály 60 darab kapszulát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Svédország

Gyártó

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (<http://www.ema.europa.eu/>) található.