

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL****FOLLETO PROFESIONAL****Orfadin 4 mg/ml suspensión oral****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orfadin 4 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 4 mg de nitisinona.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene:

sodio 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerol 500 mg

benzoato de sodio 1 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión blanca, opaca y ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TH-1.

Posología

El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad deberá iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal. Conjuntamente con el tratamiento con nitisinona, se requiere una dieta pobre en fenilalanina y tirosina, que se monitorizará controlando los aminoácidos plasmáticos (ver secciones 4.4 y 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL**

La dosis diaria inicial recomendada en la población pediátrica y adulta es de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso. Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

Ajuste de la dosis

Durante la monitorización periódica se deben hacer determinaciones de la succinilacetona en orina, pruebas de la función hepática y medir las concentraciones de alfa-fetoproteína (ver la sección 4.4). Si un mes después de iniciar el tratamiento con nitisinona se sigue detectando succinilacetona en orina, deberá aumentarse la dosis de nitisinona hasta 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Dependiendo de la evaluación de todos los parámetros bioquímicos, podría ser necesaria una dosis de 2 mg/kg de peso corporal al día. Esta dosis deberá considerarse como la dosis máxima para todos los pacientes.

Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, deberá ajustarse la dosis sólo en función del aumento de peso corporal.

Sin embargo, además de las pruebas citadas más arriba, durante la iniciación del tratamiento, el cambio de dos veces al día a una vez al día o si existe deterioro, puede ser necesario controlar más exhaustivamente todos los parámetros bioquímicos (es decir, succinilacetona en plasma, 5-aminolevulinato (ALA) en orina y la actividad de la porfobilinógeno (PBG) sintasa en eritrocitos).

Poblaciones especiales

No existen recomendaciones de dosificación específicas para los pacientes de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La recomendación de dosificación en mg/kg de peso corporal es la misma en niños/niñas que en adultos.

No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

Forma de administración

La suspensión se administra sin diluir en la boca del paciente por medio de una jeringa para uso oral. En el envase se incluyen jeringas para uso oral de 1 ml, 3 ml y 5 ml para poder medir la dosis en mililitros (ml) conforme a la posología prescrita. Las jeringas para uso oral están graduadas en intervalos de 0,01 ml, 0,1 ml y 0,2 ml, respectivamente. La tabla siguiente muestra la conversión de dosis (mg-ml) para los tres tamaños de jeringas para uso oral.

Tablas de conversión de dosis para los tres tamaños respectivos de jeringas para uso oral:

Jeringa para uso oral de 1 ml (graduación de 0,01 ml)	Dosis de 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

Jeringa para uso oral de 3 ml (graduación de 0,1 ml)	Dosis de 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

Jeringa para uso oral de 5 ml (graduación de 0,2 ml)	Dosis de 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL**

	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

	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

	20,0	5,0
--	------	-----

Información importante sobre las instrucciones de uso:

Es necesario volver a dispersar el producto antes de cada uso mediante agitación vigorosa. Antes de volver a dispersarlo, el medicamento puede aparecer como una torta sólida con un sobrenadante ligeramente opalescente. La dosis se debe extraer y administrar inmediatamente después de volver a dispersar el producto. Es importante seguir cuidadosamente las instrucciones facilitadas en la sección 6.6 sobre preparación y administración de la dosis para asegurar la exactitud de la dosificación.

Se recomienda que el profesional sanitario indique al paciente o cuidador la forma de utilizar las jeringas para uso oral a fin de garantizar que se administre el volumen correcto y que la prescripción se administre en ml.

Orfadin también se presenta en cápsulas de 2 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg, si se consideran más adecuadas para el paciente.

Se recomienda que la suspensión oral se tome con alimentos, ver sección 4.5.

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento

No se debe acoplar a la jeringa para uso oral ninguna aguja, tubo intravenoso o dispositivo para administración parenteral.

Orfadin es solo para administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos (ver las secciones 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoControl de los niveles plasmáticos de tirosina

Se recomienda la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento con nitisinona. Cualquier paciente que muestre trastornos visuales durante el tratamiento con nitisinona deberá ser examinado inmediatamente por un oftalmólogo. Se establecen como condiciones la adherencia del paciente al régimen dietético y la determinación de la concentración plasmática de tirosina. En el caso de que la concentración de tirosina plasmática supere los 500 micromoles/l, deberá establecerse una dieta más restrictiva en tirosina y fenilalanina. No se recomienda reducir la concentración plasmática de tirosina reduciendo o suspendiendo la nitisinona, puesto que el defecto metabólico podría provocar el deterioro del estado clínico del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL**Control hepático

La función hepática deberá controlarse periódicamente mediante las pruebas de la función hepática y técnicas de imagen del hígado. También se recomienda controlar las concentraciones de alfa-fetoproteína sérica. El aumento de la concentración de alfa-fetoproteína sérica puede ser un signo de tratamiento inadecuado. Los pacientes con niveles crecientes de alfa-fetoproteína o con signos de nódulos hepáticos deberán ser evaluados para descartar un proceso hepático maligno.

Control de las plaquetas y leucocitos

Se recomienda controlar periódicamente el recuento de plaquetas y leucocitos, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica.

Deberán realizarse visitas de revisión cada seis meses; en caso de producirse reacciones adversas se recomienda reducir los intervalos entre las visitas.

Excipientes con efecto conocido:*Glicerol*

Cada ml contiene 500 mg. Una dosis de 20 ml de suspensión oral (10 g de glicerol) o más puede provocar cefalea, molestias de estómago y diarrea.

Sodio

Cada ml contiene 0,7 mg (0,03 mmol).

Benzoato de sodio

Cada ml contiene 1 mg. El aumento de la bilirrubina tras su desplazamiento de la albúmina, causado por el ácido benzoico y sus sales, puede aumentar la ictericia en los neonatos ictericos prematuros o nacidos a término y derivar en kernícterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido encefálico). Tiene gran importancia, por tanto, el control estricto de los niveles plasmáticos de bilirrubina en el paciente neonato. Se deben medir los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento; en caso de concentraciones plasmáticas marcadamente elevadas de bilirrubina, especialmente en pacientes prematuros con factores de riesgo como acidosis o bajo nivel de albúmina, se debe considerar el tratamiento con una parte debidamente pesada de una cápsula de Orfadin en lugar de la suspensión oral hasta que se normalicen las concentraciones plasmáticas de bilirrubina no conjugada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

La nitisinona se metaboliza *in vitro* por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

A partir de los estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

Los alimentos no influyen en la biodisponibilidad de la nitisinona, pero la ingestión junto con alimentos reduce la tasa de absorción y, en consecuencia, ocasiona menores fluctuaciones de las concentraciones séricas dentro de un intervalo posológico. Por consiguiente, se recomienda que la suspensión oral se tome con alimentos, ver sección 4.2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL

seres humanos. No se debe utilizar Orfadin durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con nitisinona.

Lactancia

Se desconoce si la nitisinona se excreta en la leche materna. Los estudios con animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición a nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos ya que no puede descartarse el riesgo para los lactantes (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

No existen datos sobre si la nitisinona afecta a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Orfadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las reacciones adversas que afectan al ojo (ver sección 4.8) pueden afectar a la visión. Si la visión se ve afectada, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que el episodio haya remitido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Por su mecanismo de acción la nitisinona aumenta los niveles de tirosina en todos los pacientes tratados. Por tanto, son frecuentes las reacciones adversas de carácter ocular, como conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia y dolor ocular, relacionadas con niveles elevados de tirosina. Otras reacciones adversas frecuentes son trombocitopenia, leucopenia y granulocitopenia. Se puede producir dermatitis exfoliativa, aunque con poca frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas a continuación, según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta, se basan en los datos de un ensayo clínico y en el uso posterior a la comercialización. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no es posible realizar ninguna estimación a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Poco frecuente	Leucocitosis
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular
	Poco frecuente	Blefaritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Concentraciones elevadas de tirosina

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El tratamiento con nitisinona produce elevadas concentraciones de tirosina. Se ha asociado la presencia de elevadas concentraciones de tirosina con reacciones adversas de carácter ocular, como opacidad corneal y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL

lesiones hiperqueratósicas. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia al rebajar las concentraciones de tirosina (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos, la granulocitopenia intensa ($< 0,5 \times 10^9/l$) fue poco frecuente y no estuvo asociada a infecciones. Las reacciones adversas relacionadas con la categoría “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” de la clasificación de órganos del sistemas MedDRA remitieron al continuar el tratamiento con nitisinona.

Población pediátrica

El perfil de seguridad está basado fundamentalmente en la población pediátrica, ya que el tratamiento con nitisinona se debe empezar tan pronto como se confirme el diagnóstico de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1). De los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización no se desprende que el perfil de seguridad sea diferente en los distintos subgrupos de la población pediátrica, ni diferente del perfil de seguridad en los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional **de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**.

4.9 Sobredosis

La ingesta accidental de nitisinona por individuos que toman dietas normales no restrictivas de tirosina y fenilalanina tendrá como consecuencia concentraciones elevadas de tirosina. Un nivel alto de tirosina se ha asociado con efectos tóxicos para los ojos, la piel y el sistema nervioso. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia. No se dispone de información sobre el tratamiento específico de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: **Productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo**, código ATC: A16AX04.

Mecanismo de acción

El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria tipo 1 (TH-1) es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxiifenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. La succinilacetona inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinato.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la porfobilinógeno sintasa eritrocítica y 5-aminolevulinato en orina son normales, se reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de tirosina y aumenta la excreción urinaria de ácidos fenólicos. Los datos obtenidos en un estudio clínico indican que en más del 90% de los pacientes la succinilacetona en orina se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL

normalizó durante la primera semana de tratamiento. Si la dosis de nitisinona está adecuadamente ajustada, no se debería detectar succinilacetona en plasma ni en orina.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio clínico fue un estudio abierto y no controlado. La frecuencia de administración en el estudio fue de dos veces al día. Las probabilidades de supervivencia después de 2, 4 y 6 años de tratamiento con nitisinona, se resumen en la tabla a continuación.

Estudio NTBC (N = 250)			
Edad al inicio del tratamiento	2 años	4 años	6 años
≤ 2 meses	93%	93%	93%
≤ 6 meses	93%	93%	93%
> 6 meses	96%	95%	95%
Total	94%	94%	94%

Los datos de un estudio utilizado como control histórico (van Spronsen y cols., 1994) mostraron la probabilidad de supervivencia indicada a continuación.

Edad al comienzo de los síntomas	1 año	2 años
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%
> 6 meses	96%	96%

También se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en comparación con los datos históricos correspondientes al tratamiento con dieta restrictiva exclusivamente. Se observó que la iniciación temprana del tratamiento reducía adicionalmente el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

En la tabla siguiente, se muestra la probabilidad de la ausencia de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) a los 2, 4 y 6 años durante el tratamiento con nitisinona en los pacientes de edad igual o inferior a 24 meses al inicio del tratamiento y en los mayores de 24 meses al inicio del tratamiento:

Estudio NTBC (N=250)							
	Número de pacientes a				Probabilidad de ausencia de CHC (intervalo de confianza del 95%) a		
	inicio	2 años	4 años	6 años	2 años	4 años	6 años
Todos los pacientes	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Edad de inicio ≤ 24 meses	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Edad de inicio > 24 meses	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

En un estudio internacional en pacientes con TH-1 tratados solamente con restricción dietética, se encontró que se había diagnosticado CHC en el 18% de los pacientes de edad igual o superior a 2 años.

Se realizó un estudio, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de la administración una vez al día comparado con la administración dos veces al día, en 19 pacientes con TH-1. No hubo diferencias clínicamente importantes con respecto a los AA u otras evaluaciones de seguridad entre la administración dos veces al día y la administración una vez al día. Ningún paciente tenía niveles detectables de succinilacetona (SA) al final del periodo de tratamiento una vez al día. El estudio indica que la administración una vez al día es segura

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL**

y eficaz en pacientes de todas las edades. No obstante, los datos en los pacientes con un peso corporal < 20 kg son limitados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios formales de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de nitisinona. En 10 voluntarios sanos varones, después de la administración de una dosis única (1 mg/kg de peso corporal) de cápsulas de nitisinona, la semivida terminal (mediana) de nitisinona en plasma fue 54 horas (intervalo de 39 a 86 horas). El análisis farmacocinético poblacional se ha realizado en un grupo de 207 pacientes con TH-1. El aclaramiento y la semivida fueron de 0,0956 l/kg de peso corporal al día y 52,1 horas respectivamente.

En los estudios *in vitro* utilizando microsomas de hepatocito humano y la expresión de cADN de enzimas P450, se ha determinado el metabolismo mediado por CYP 3A4.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado toxicidad embriofetal por nitisinona en ratón y conejo con dosis clínicamente importantes. En el conejo, la nitisinona produjo un aumento, dependiente de la dosis, de malformaciones (hernia umbilical y gastrosquisis) a partir de una dosis 2,5 veces superior al máximo de la dosis humana recomendada (2 mg/kg/día).

Un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en el ratón, mostró una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia y del crecimiento de las crías durante el período de destete con unos niveles de exposición 125 y 25 veces superiores, respectivamente, que la dosis humana máxima recomendada, con tendencia hacia un efecto negativo en la supervivencia de las crías empezando desde la dosis de 5 mg/kg/día. En ratas, la exposición a través de la leche produjo en las crías una reducción del peso medio y lesiones corneales.

En los estudios *in vitro* no se observó actividad mutagénica, aunque sí una débil actividad clastogénica. No hubo evidencia de genotoxicidad *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratón y ensayo de síntesis de DNA no programada en hepatocito de ratón). La nitisinona no mostró un potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos (TgrasH2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Hipromelosa
Glicerol
Polisorbato 80
Benzoato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Citrato **trisódico dihidrato**
Esencia de frutilla
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL****6.3 Periodo de validez**

2 años.

Después de la primera apertura, la estabilidad en uso es de un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener en posición vertical.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de X ml de vidrio de color **ámbar** (tipo III) con un cierre de rosca blanco de seguridad de polietileno de alta densidad a prueba de niños y precinto antimanipulación. Cada frasco contiene ~~90~~ X ml de suspensión oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (PP) (de 1 ml, 3 ml y 5 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es necesario volver a dispersar el producto antes de cada uso mediante agitación vigorosa. Antes volver a dispersarlo, el medicamento puede aparecer como una torta sólida con un sobrenadante ligeramente opalescente. La dosis se debe extraer y administrar inmediatamente después de volver a dispersar el producto. Es importante seguir cuidadosamente las instrucciones facilitadas a continuación sobre preparación y administración de la dosis para asegurar la exactitud de la dosificación.

Se suministran jeringas para uso oral de 3 capacidades (1 ml, 3 ml y 5 ml) para una medición exacta de la dosis prescrita. Se recomienda que el profesional sanitario indique al paciente o cuidador la forma de utilizar las jeringas para uso oral a fin de garantizar que se administre el volumen correcto.

Cómo preparar un nuevo frasco del medicamento para utilizarlo por primera vez:

Antes de tomar la primera dosis, debe agitarse el frasco vigorosamente, ya que durante el almacenamiento prolongado las partículas forman una torta sólida en el fondo del frasco.



Figura A.



Figura B.

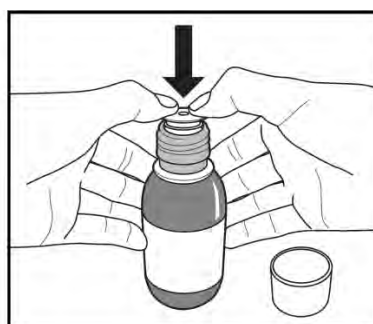


Figura C.

1. Sacar el frasco del **refrigerador** y anotar la fecha en la etiqueta del frasco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL

2. Agitar el frasco vigorosamente durante **al menos 20 segundos** hasta que la torta sólida que hay en el fondo del frasco se disperse por completo (Figura A).
3. Quitar el cierre de rosca a prueba de niños; para ello apretarlo hacia abajo con fuerza y girar en sentido contrario a las agujas del reloj (Figura B).
4. Colocar el frasco abierto derecho encima de la mesa y empujar con fuerza el adaptador de plástico dentro del cuello del frasco todo lo posible (Figura C). Cerrar el frasco con el cierre de rosca a prueba de niños.

Para las dosis posteriores consultar a continuación las instrucciones “Cómo preparar una dosis del medicamento”

Cómo preparar una dosis del medicamento



Figura D.



Figura E.

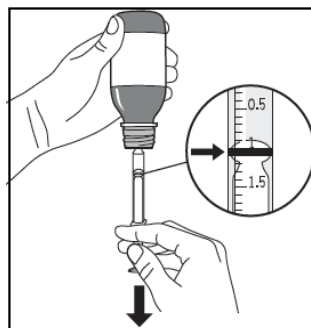


Figura F.

1. Agitar el frasco vigorosamente durante **al menos 5 segundos** (Figura D).
2. Inmediatamente, retirar el cierre de rosca a prueba de niños y abrir el frasco.
3. Empujar hasta el fondo el émbolo de la jeringa para uso oral.
4. Mantener el frasco en posición vertical e insertar la jeringa para uso oral firmemente en el orificio del adaptador situado en la parte superior del frasco (Figura E).
5. Invertir con cuidado el frasco sin extraer la jeringa para uso oral (Figura F).
6. Para obtener la dosis prescrita (ml), tirar del émbolo **lentamente** hacia abajo hasta que el borde superior del anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis (Figura F). Si se observa alguna burbuja de aire dentro de la jeringa para uso oral llena, hacer retroceder el émbolo hasta que salgan las burbujas. Después volver a tirar del émbolo hacia abajo hasta que el borde superior del anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis.
7. Colocar el frasco de nuevo en posición vertical y girar suavemente la jeringa para uso oral, tirando de ella para sacarla del frasco.
8. La dosis debe administrarse inmediatamente en la boca (sin diluir) para evitar que se forme un precipitado en la jeringa para uso oral. La jeringa para uso oral se debe vaciar **lentamente** para permitir que el paciente trague el producto; si el medicamento sale en un chorro rápido se puede provocar un atragantamiento.
9. Colocar inmediatamente el cierre de rosca de seguridad a prueba de niños. El adaptador del frasco no debe retirarse.
10. El frasco puede mantenerse a una temperatura no superior a 25 °C o en **el refrigerador** ~~la nevera~~.

Limpieza:

Limpiar **inmediatamente** la jeringa para uso oral con agua. Separar el émbolo del cilindro, y enjuagar ambos con agua. Sacudir el exceso de agua y dejar que la jeringa para uso oral se seque desmontada hasta que tenga que volverse a montar para una nueva administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN SUSPENSIÓN ORAL 4 mg/mL**

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fabricado por:

Apotek Produktion & Laboratorier AB, (Celsiusgatan 43, SE-212 14 Malmö, Suecia), para Swedish Orphan Biovitrum International AB (SE-112 76 Stockholm; Suecia),

En uso de licencia de Swedish Orphan Biovitrum International AB.

Importado por Innovative Medicines S.A. Agencia en Chile, Av. Vitacura 2909, Of. 612, Santiago, Chile.

Distribuido por Droguería Perilogistics S.A. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago