

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfadin 2 mg твърди капсули
Orfadin 5 mg твърди капсули
Orfadin 10 mg твърди капсули
Orfadin 20 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 2 mg нитисинон (nitisinone).
Всяка капсула съдържа 5 mg нитисинон (nitisinone).
Всяка капсула съдържа 10 mg нитисинон (nitisinone).
Всяка капсула съдържа 20 mg нитисинон (nitisinone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели, непрозрачни капсули, (6x16 mm), с отпечатано в черно “NTBC 2mg” върху тялото на капсулата.

Бели, непрозрачни капсули, (6x16 mm), с отпечатано в черно “NTBC 5mg” върху тялото на капсулата.

Бели, непрозрачни капсули, (6x16 mm), с отпечатано в черно “NTBC 10mg” върху тялото на капсулата.

Бели, непрозрачни капсули, (6x16 mm), с отпечатано в черно “NTBC 20mg” върху тялото на капсулата.

Капсулата съдържа бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на възрастни и педиатрични пациенти (във всички възрастови граници) с потвърдена диагноза наследствена тирозинемия тип 1 (НТ-1) в комбинация с ограничаване на приема на тирозин и фенилаланин в хранителния режим.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с нитисинон трябва да се започне и наблюдава от лекар, опитен в лечението на пациенти с НТ-1.

Дозировка

Лечението на заболяването при всички генотипове трябва да започне възможно най-рано, за да се увеличи преживяемостта и да се избегнат усложнения като чернодробна недостатъчност, рак на черния дроб и бъбречни заболявания. Като допълнение към лечението с нитисинон се изисква диета с ниско съдържание на фенилаланин и тирозин; това трябва да е последвано от постоянно наблюдение на аминокиселините в плазмата (вж. точки 4.4 и 4.8).

Препоръчителната първоначална дневна доза при педиатричната популация и популацията на възрастните е 1 mg/kg телесно тегло, приложени перорално. Дозата нитисинон трябва да се адаптира индивидуално. Препоръчително е приложението да се прилага веднъж дневно.

Въпреки това, поради ограничените данни при пациенти с телесно тегло <20 kg, в тази популация пациенти се препоръчва общата дневна доза да се раздели на две приложения дневно.

Адаптиране на дозата

При редовното проследяване е уместно да се наблюдават сукцинилацетонът в урината, стойностите на чернодробните функционални показатели и нивата на алфа-фетопротеин (вж. точка 4.4). Ако един месец след началото на лечението с нитисинон все още се открива сукцинилацетон в урината, дозата нитисинон трябва да се увеличи до 1,5 mg/kg телесно тегло/ден. На базата на оценка на всички биохимични показатели може да се наложи доза от 2 mg/kg телесно тегло/ден. Тази доза се счита като максимална доза за всички пациенти. Ако биохимичният отговор е задоволителен, дозата трябва да се адаптира само според наддаването на телесно тегло.

В допълнение към горните изследвания, обаче, при започване на терапията, след преминаване от прилагане два пъти дневно към веднъж дневно, или при влошаване на състоянието, може да се наложи да се следят по-отблизо всички съответни биохимични показатели (т.е. – сукцинилацетон в плазмата, 5-аминолевулинат в урината (ALA) и дейността на еритроцитната порфобилиноген (ПБГ)-синтеза).

Специални популации

Няма специални препоръки за дозата при лица в старческа възраст или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза в mg/kg телесно тегло е една и съща за деца и възрастни. Въпреки това, поради ограничените данни при пациенти с телесно тегло <20 kg, в тази популация пациенти се препоръчва общата дневна доза да се раздели на две приложения дневно.

Начин на приложение

Капсулата може да се отвори и съдържанието да се суспендира в малко количество вода или диетична течна храна непосредствено преди приема.

Orfadin се предлага и под формата на перорална суспензия 4 mg/ml за педиатрични пациенти, които трудно преглъщат капсули.

Препоръчително е, ако лечението с нитисинон започне с приемане на храна, този режим да се поддържа постоянно, вижте точка 4.5.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Майките, приемащи нитисинон, не трябва да кърмят (вж. точки 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване на плазмените нива на тирозина

Препоръчва се преди започване на лечението с нитисинон и след това редовно, поне веднъж годишно, да се извършва изследване на очите с биомикроскоп. Пациенти, при които се проявят проблеми със зрението по време на лечение с нитисинон, трябва незабавно да се консултира с офталмолог. Трябва да се установи дали пациентът се придържа към хранителния си режим и да се измери концентрацията на тирозин в плазмата. В случай че нивото на тирозин в плазмата

е над 500 микромола/л трябва да се приложи още по-ограничаващ тирозина и фенилаланина хранителен режим. Не се препоръчва да се понижава концентрацията на тирозин в плазмата чрез намаляване или прекъсване на нитисинона, тъй като метаболитният дефект би могъл да доведе до влошаване на клиничното състояние на пациента.

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се проследява редовно чрез изследвания на чернодробните функционални показатели и образна диагностика на черен дроб. Препоръчва се също така да се наблюдават концентрациите на алфа-фетопротеин в серума. Повишаването на концентрацията на алфа-фетопротеин в серума може да е признак на неадекватно лечение. Пациенти със повишаващ се алфа-фетопротеин или признаци за възли в черния дроб винаги трябва да се изследват за злокачествени образувания на черния дроб.

Проследяване на тромбоцитите и белите кръвни клетки (WBC)

Препоръчва се броят на тромбоцитите и белите кръвни клетки да се проследява редовно, тъй като по време на клинична оценка са установени няколко случая на обратима тромбоцитопения и левкопения.

Посещения за проследяване трябва да се извършват на всеки 6 месеца; по-кратки интервали между посещенията се препоръчват в случай на нежелани събития.

Съпътстваща употреба с други лекарствени продукти

Нитисинон е умерен CYP 2C9 инхибитор. Следователно лечението с нитисинон може да доведе до повишени плазмени концентрации на съвместно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP 2C9. Лекуваните с нитисинон пациенти, които са на съпътстващо лечение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, метаболизирани чрез CYP 2C9, като варфарин и фенитоин, трябва се проследяват внимателно. Може да се наложи адаптиране на дозата на съвместно прилаганите лекарствени продукти. (вж. точка 4,5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нитисинон се метаболизира *in vitro* чрез CYP 3A4 и затова може да се наложи адаптиране на дозата, когато нитисинон се прилага съвместно с инхибитори или индуктори на този ензим.

На базата на данни от едно клинично проучване за взаимодействията при приложение на 80 mg нитисинон в стационарно състояние, нитисинон е умерен инхибитор на CYP 2C9 (2,3-пъти увеличение на AUC на толбутамид), следователно лечението с нитисинон може да доведе до повишени плазмени концентрации на съвместно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP 2C9 (вж. точка 4.4).

Нитисинон е слаб индуктор на CYP 2E1 (30% намаление на AUC на хлорзоксазон) и слаб инхибитор на OAT1 и OAT3 (1,7-пъти увеличение на AUC на фуросемид), докато нитисинон не инхибира CYP 2D6 (вж. точка 5.2).

Не са извършвани официални проучвания с Orfadin твърди капсули за взаимодействия с храна. Нитисинонът, обаче, е приеман с храна при генериране на данни за ефикасност и безопасност. Затова се препоръчва, ако лечението с Orfadin (нитисинон) твърди капсули започне с приемане на храна, този режим да се поддържа постоянно, вижте точка 4.2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на нитисинон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Orfadin не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с нитисинон.

Кърмене

Не е известно дали нитисинон се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват нежелани постнатални ефекти чрез експозиция на нитисинон в млякото. Ето защо майките, приемащи нитисинон, не трябва да кърмят, тъй като не може да се изключи риск за кърмачето (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на нитисинон върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Orfadin повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции по отношение на очите (вж. точка 4.8) могат да засегнат зрението. Ако зрението е засегнато, пациентът не трябва да шофира или да работи с машини до отзвучаване на събитието.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Чрез действието си нитисинон повишава нивата на тирозин при всички пациенти, лекувани с нитисинон. Поради това нежеланите реакции, засягащи очите, като конюнктивит, помътняване на роговицата, кератит, фотофобия и болки в очите, свързани с повишени нива на тирозин, са чести. Други чести нежелани реакции включват тромбоцитопения, левкопения и гранулоцитопения. Ексфолиативен дерматит може да се прояви нечесто.

Списък с нежелани реакции, представен в таблица

Нежеланите реакции, изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и абсолютна честота, са базирани на данни от клинично проучване и постмаркетинговата употреба. По честотата се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения, левкопения, гранулоцитопения
	Нечести	Левкоцитоза
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит, помътняване на роговицата, кератит, фотофобия, болки в очите
	Нечести	Блефарит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Ексфолиативен дерматит, еритематозен обрив, сърбеж
Изследвания	Много чести	Повишени нива на тирозин

Описание на избрани нежелани реакции

Лечението с нитисинон води до повишени нива на тирозин. Повишените нива на тирозин се свързват с нежелани реакции, свързани с очите, като например помътняване на роговицата и хиперкератотични лезии. Ограничаването на тирозина и фенилаланина в диетата трябва да

ограничи токсичността, свързана с този тип тирозинемия чрез понижаване на нивата на тирозина (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания гранулоцитопенията рядко е била тежка ($<0,5 \times 10^9/l$) и не е била свързана с инфекции. Нежеланите реакции, засягащи системно-органния клас по MedDRA „Нарушения на кръвта и лимфната система”, са отминали по време на продължително лечение с нитисинон.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност е базиран главно върху педиатричната популация, тъй като лечението с нитисинон трябва да се започне веднага след диагностицирането на наследствена тирозинемия тип 1 (НТ-1). Според клиничното проучване и постмаркетинговите данни няма индикации, че профилът на безопасност е различен при различните подгрупи в педиатричната популация или е различен от профила на безопасност при възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Поглъщането по невнимание на нитисинон от лица на нормален хранителен режим без ограничения на тирозин и фенилаланин води до повишени нива на тирозин. Повишените нива на тирозин се свързват с токсичност за очите, кожата и нервната система. Ограничаването на тирозина и фенилаланина в хранителния режим трябва да ограничи токсичността, свързана с този тип тирозинемия. Няма налична информация за специално лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма; Разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX04.

Механизъм на действие

Биохимичният дефект при наследствената тирозинемия тип 1 (НТ-1) е недостатъчност на фумарилацетоацетат хидролаза, който е крайният ензим от катаболитния път на тирозина. Нитисинон е конкурентен инхибитор на 4-хидроксифенилпируват диоксигеназата, ензим, който предхожда фумарилацетоацетат хидролазата в катаболитния път на тирозина. Чрез инхибиране на нормалния катаболизъм на тирозина при пациенти с НТ-1, нитисинон предотвратява натрупването на токсичните междинни продукти малеилацетоацетат и фумарилацетоацетат. При пациенти с НТ-1, тези междинни продукти се преобразуват в токсичните метаболити сукцинилацетон и сукцинилацетоацетат. Сукцинилацетонът инхибира синтеза на порфирин, което води до натрупване на 5-аминолевулинат.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с нитисинон води до нормализиран метаболизъм на порфирин с нормална активност на еритроцитната порфобилиноген-синтаза и аминокиселина (5-аминолевулинат) в урината, намалено отделяне в урината на сукцинилацетон, увеличена концентрация на тирозин в плазмата и увеличено отделяне в урината на фенолни киселини. Наличните данни от клинично проучване показват, че при повече от 90% от пациентите сукцинилацетонът в

урината се нормализира през първата седмица от лечението. В урината или плазмата не трябва да се открива сукцинилацетон, когато дозата нитисинон е правилно адаптирана.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничното проучване е открито и неконтролирано. Честотата на прилагане в проучването е два пъти дневно. Вероятността за преживяемост след 2, 4 и 6 години лечение с нитисинон е обобщена в таблицата по-долу.

Проучване NTBC (N=250)			
Възраст при начало на лечението	2 години	4 години	6 години
≤ 2 месеца	93%	93%	93%
≤ 6 месеца	93%	93%	93%
> 6 месеца	96%	95%	95%
Общо	94%	94%	94%

Данните от едно проучване, използвано като историческа контрола (van Spronsen et al., 1994), показват следната вероятност за преживяемост.

Възраст при начало на симптомите	1 година	2 години
< 2 месеца	38%	29%
> 2-6 месеца	74%	74%
> 6 месеца	96%	96%

Установено е също така, че лечението с нитисинон води до намален риск от развитие на хепатоцелуларен карцином в сравнение с историческите данни от лечението само с ограничение в хранителния режим. Установено е, че ранното започване на лечението води до допълнително намаление на риска от развитие на хепатоцелуларен карцином.

2-, 4- и 6-годишната вероятност да не възникне хепатоцелуларен карцином по време на лечение с нитисинон за пациенти на възраст 24 месеца или по-малки в началото на лечението и за такива на възраст над 24 месеца в началото на лечението е показана в следната таблица:

Проучване NTBC (N=250)							
	Брой пациенти на				Вероятност да не възникне хепатоцелуларен карцином (95% доверителен интервал) на		
	начало	2 години	4 години	6 години	2 години	4 години	6 години
Всички пациенти	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Начална възраст ≤24 месеца	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Начална възраст >24 месеца	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

В едно международно проучване на пациенти с НТ-1 на лечение само с ограничение в диетата е установено, че хепатоцелуларен карцином е диагностициран при 18% от всички пациенти на възраст 2 години и повече.

Проведено е проучване при 19 пациенти с НТ-1 за оценяване на ФК, ефикасността и безопасността при прилагане веднъж дневно в сравнение с прилагане два пъти дневно. Липсват клинично важни разлики в НС или други оценки на безопасността между прилагането един и два пъти дневно. При пациентите липсват установими нива на сукцинилацетон (SA) в края на

периода на лечение с прилагане веднъж дневно. Проучването показва, че приложението веднъж дневно е безопасно и ефикасно при пациенти от всички възрасти. Въпреки това, данните са ограничени при пациенти с телесно тегло <20 kg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са извършвани официални проучвания за абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминиранието на нитисинон. При 10 здрави доброволци мъже, след прилагането на единична доза от капсули нитисинон (1 mg/kg телесно тегло) терминалният полуживот (медиана) на нитисинон в плазмата е 54 часа (граница от 39 до 86 часа). Популяционен фармакокинетичен анализ е проведен на група от 207 пациенти с НТ-1. Клирънсът и полуживотът са определени съответно на 0,0956 l/kg телесно тегло/ден и 52,1 часа.

In vitro проучвания с използване на човешки чернодробни микrozоми и кДНК-експресирани P450 ензими показват ограничен CYP 3A4-медиран метаболизъм.

На базата на данни от едно клинично проучване за взаимодействията при приложение на 80 mg нитисинон в стационарно състояние, нитисинон предизвиква 2,3-пъти повишение на AUC_{∞} на толбутамид, субстрат на CYP 2C9, което е показателно за умерено инхибиране на CYP 2C9. Нитисинон предизвиква приблизително 30% намаление на AUC_{∞} на хлорзоксазон, което е показателно за слаба индукция на CYP 2E1. Нитисинон не инхибира CYP 2D6, тъй като AUC_{∞} на метопролол не се повлиява от приложението на нитисинон. AUC_{∞} на фуросемид е увеличена 1,7-пъти, което е показателно за слабо инхибиране на OAT1/OAT3 (вж. точки 4.4 и 4.5).

Предвид извършени *in vitro* проучвания не се очаква нитисинон да инхибира CYP 1A2, 2C19, или 3A4-медирания метаболизъм, или да индуцира CYP 1A2, 2B6 или 3A4/5. Не се очаква нитисинон да инхибира P-гр, BCRP или OCT2-медирания транспорт. Не се очаква достигнатата при клинични условия плазмена концентрация да инхибира OATP1B1 и OATP1B3 медирания транспорт.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нитисинонът показва ембрио-фетална токсичност при мишки и зайци при клинично релевантни дози. При зайците нитисинонът предизвиква доза-свързано увеличение на малформациите (херния на пъпната връв и гастросхиза) при доза 2,5 пъти по-висока от максимално препоръчителната при хора (2 mg/kg/ден).

Едно пре- и постнатално проучване върху развитието при мишки показва статистически значимо намалена преживяемост на малките и растеж на малките по време на отбиване при дози съответно 125 и 25 пъти по-високи от максимално препоръчителната за хора, като тенденцията за негативен ефект върху преживяемостта при малките започва от доза 5 mg/kg/ден. При плъхове експозицията чрез млякото води до намалено средно тегло на малките и лезии в роговицата.

При *in vitro* проучванията не е наблюдавано мутагенно действие, но е наблюдавано слабо кластогенно действие. Няма доказателство за *in vivo* генотоксичност (микронуклеарен тест при мишки и тест за непланирана ДНК синтеза в черен дроб на мишки). Нитисинон не показва канцерогенен потенциал в 26-седмично проучване за канцерогенност при трансгенни мишки (TgrasH2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо
нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Състав на капсулата
желатин
титанов диоксид (E 171)

Печатно мастило
железен оксид, черен (E 172),
шеллак
пропиленгликол
амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

По време на срока на годност пациентът може да съхранява капсулите за еднократен период от 2 месеца (за 2 mg капсула) или 3 месеца (за 5 mg, 10 mg и 20 mg капсули) при температура под 25°C, след което продуктът трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от HDPE (полиетилен с висока плътност) със защита от отваряне запушалка от LDPE (полиетилен с ниска плътност), съдържаща 60 капсули. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

EU/1/04/303/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2005 г.

Дата на последно подновяване: 19 януари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfadin 4 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 4 mg нитисинон (nitisinone).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml съдържа:

натрий 0,7 mg (0,03 mmol)

глицерол 500 mg

натриев бензоат 1 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла, леко вискозна мътна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на възрастни и педиатрични пациенти (във всички възрастови граници) с потвърдена диагноза наследствена тирозинемия тип 1 (НТ-1) в комбинация с ограничаване на приема на тирозин и фенилаланин в хранителния режим.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с нитисинон трябва да се започне и наблюдава от лекар, опитен в лечението на пациенти с НТ-1.

Дозировка

Лечението на заболяването при всички генотипове трябва да започне възможно най-рано, за да се увеличи преживяемостта и да се избегнат усложнения като чернодробна недостатъчност, рак на черния дроб и бъбречни заболявания. Като допълнение към лечението с нитисинон се изисква диета с ниско съдържание на фенилаланин и тирозин; това трябва да е последвано от постоянно наблюдение на аминокиселините в плазмата (вж. точки 4.4 и 4.8).

Препоръчителната първоначална дневна доза при педиатричната популация и популацията на възрастните е 1 mg/kg телесно тегло, приложени перорално. Дозата нитисинон трябва да се адаптира индивидуално. Препоръчително е приложението да се прилага веднъж дневно. Въпреки това, поради ограничените данни при пациенти с телесно тегло <20 kg, в тази популация пациенти се препоръчва общата дневна доза да се раздели на две приложения дневно.

Адаптиране на дозата

При редовното проследяване е уместно да се наблюдават сукцинилацетонът в урината, стойностите на чернодробните функционални показатели и нивата на алфа-фетопротеин (вж. точка 4.4). Ако един месец след началото на лечението с нитисинон все още се открива

сукцинилацетон в урината, дозата нитисинон трябва да се увеличи до 1,5 mg/kg телесно тегло/ден. На базата на оценка на всички биохимични показатели може да се наложи доза от 2 mg/kg телесно тегло/ден. Тази доза се счита като максимална доза за всички пациенти. Ако биохимичният отговор е задоволителен, дозата трябва да се адаптира само според наддаването на телесно тегло.

В допълнение към горните изследвания, обаче, при започване на терапията, след преминаване от прилагане два пъти дневно към веднъж дневно, или при влошаване на състоянието, може да се наложи да се следят по-отблизо всички съответни биохимични показатели (т.е. – сукцинилацетон в плазмата, 5-аминолевулинат в урината (ALA) и дейността на еритроцитната порфобилиноген (ПБГ)-синтеза.

Специални популации

Няма специални препоръки за дозата при лица в старческа възраст или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза в mg/kg телесно тегло е една и съща за деца и възрастни.

Въпреки това, поради ограничените данни при пациенти с телесно тегло <20 kg, в тази популация пациенти се препоръчва общата дневна доза да се раздели на две приложения дневно.

Начин на приложение

Суспензията се прилага в устата на пациента със спринцовка за перорални форми без разреждане. Спринцовки за перорални форми от 1 ml, 3 ml и 5 ml са включени в опаковката за измерване на дозата в ml в съответствие с предписаната дозировка. Спринцовките за перорални форми са градуирани съответно с деления от 0,01 ml, 0,1 ml и 0,2 ml. Таблицата по-долу показва превръщането на дозата (mg/ml) за трите размера спринцовки за перорални форми.

Таблица за превръщане на дозата, съответно за трите размера спринцовки за перорални форми:

Спринцовка за перорални форми 1 ml (градуирана през 0,01 ml)	Доза Orfadin		Спринцовка за перорални форми 3 ml (градуирана през 0,1 ml)	Доза Orfadin		Спринцовка за перорални форми 5 ml (градуирана през 0,2 ml)	Доза Orfadin	
	mg	ml		mg	ml		mg	ml
	1,00	0,25		4,5	1,1		13,0	3,2
	1,25	0,31		5,0	1,3		14,0	3,6
	1,50	0,38		5,5	1,4		15,0	3,8
	1,75	0,44		6,0	1,5		16,0	4,0
	2,00	0,50		6,5	1,6		17,0	4,2
	2,25	0,56		7,0	1,8		18,0	4,6
	2,50	0,63		7,5	1,9		19,0	4,8
	2,75	0,69		8,0	2,0		20,0	5,0
	3,00	0,75		8,5	2,1			
	3,25	0,81		9,0	2,3			
	3,50	0,88		9,5	2,4			
	3,75	0,94		10,0	2,5			
	4,00	1,00		10,5	2,6			
				11,0	2,8			
				11,5	2,9			
				12,0	3,0			

Важна информация относно инструкциите за употреба:

Преди всяка употреба е необходимо диспергиране чрез енергично разклащане. Преди диспергирането, лекарственият продукт може да изглежда като компактна маса с леко опалесцираща надстояща течност. Дозата трябва да се изтегли и приложи незабавно след диспергиране.

Важно е внимателно да се следват инструкциите, дадени в точка 6.6 за приготвяне и приложение на дозата, с цел да се осигури точно дозиране.

Препоръчително е медицинският специалист да обясни на пациента или болногледача как се използват спринцовките за перорални форми, за да е сигурно, че се прилага точният обем и че предписанието е означено в ml.

Orfadin е наличен също като капсули от 2 mg, 5 mg, 10 mg и 20 mg, ако се счита, че са подходящи за пациента.

Препоръчително е пероралната суспензия да се приема с храна, вижте точка 4.5.

Предпазни мерки, които да бъдат предприети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Към спринцовките за перорални форми не трябва да се прикрепват нито игли, нито интравенозни системи, нито никакви други устройства за парентерално приложение.

Orfadin е само за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Майките, приемащи нитисинон, не трябва да кърмят (вж. точки 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване на плазмените нива на тирозина

Препоръчва се преди започване на лечението с нитисинон и след това редовно, поне веднъж годишно, да се извършва изследване на очите с биомикроскоп. Пациенти, при които се проявят проблеми със зрението по време на лечение с нитисинон, трябва незабавно да се консултира с офталмолог. Трябва да се установи дали пациентът се придържа към хранителния си режим и да се измери концентрацията на тирозин в плазмата. В случай че нивото на тирозин в плазмата е над 500 микромола/l трябва да се приложи още по-ограничаващ тирозина и фенилаланина хранителен режим. Не се препоръчва да се понижава концентрацията на тирозин в плазмата чрез намаляване или прекъсване на нитисинона, тъй като метаболитният дефект би могъл да доведе до влошаване на клиничното състояние на пациента.

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се проследява редовно чрез изследвания на чернодробните функционални показатели и образна диагностика на черен дроб. Препоръчва се също така да се наблюдават концентрациите на алфа-фетопротейн в серума. Повишаването на концентрацията на алфа-фетопротейн в серума може да е признак на неадекватно лечение. Пациенти със повишаващ се алфа-фетопротейн или признаци за възли в черния дроб винаги трябва да се изследват за злокачествени образувания на черния дроб.

Проследяване на тромбоцитите и белите кръвни клетки (WBC)

Препоръчва се броят на тромбоцитите и белите кръвни клетки да се проследява редовно, тъй като по време на клинична оценка са установени няколко случая на обратима тромбоцитопения и левкопения.

Посещения за проследяване трябва да се извършват на всеки 6 месеца; по-кратки интервали между посещенията се препоръчват в случай на нежелани събития.

Съпътстваща употреба с други лекарствени продукти

Нитисинон е умерен CYP 2C9 инхибитор. Следователно лечението с нитисинон може да доведе до повишени плазмени концентрации на съвместно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP 2C9. Лекуваните с нитисинон пациенти, които са на съпътстващо лечение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, метаболизирани чрез CYP 2C9, като варфарин и фенитоин, трябва се проследяват внимателно. Може да се наложи адаптиране на дозата на съвместно прилаганите лекарствени продукти. (вж. точка 4,5).

Помощни вещества с известно действие:

Глицерол

Всеки ml съдържа 500 mg. Една доза от 20 ml перорална суспензия (10 g глицерол) или повече може да причини главоболие, неразположение в стомаха и диария.

Натрий

Всеки ml съдържа 0,7 mg (0,03 mmol).

Натриев бензоат

Всеки ml съдържа 1 mg. Увеличаването на билирубина след изместването му от албумина, причинено от бензоената киселина и нейните соли, може да засили жълтеницата при преждевременно родени и родени на термин новородени с жълтеница и да прерасне в керниктер (отлагане на неконюгиран билирубин в мозъчната тъкан). Затова внимателното проследяване на плазмените нива на билирубина при пациенти-новородени е от голямо значение. Нивата на билирубина трябва да се измерят преди започване на лечението: в случай на значително повишени плазмени нива на билирубина, особено при пациенти-преждевременно родени с рискови фактори като ацидоза и ниско ниво на албумина, трябва да се помисли за лечение със съответно измерена част от Orfadin капсула вместо пероралната суспензия, докато се нормализират плазмените нива на неконюгирания билирубин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нитисинон се метаболизира *in vitro* чрез CYP 3A4 и затова може да се наложи адаптиране на дозата, когато нитисинон се прилага съвместно с инхибитори или индуктори на този ензим.

На базата на данни от едно клинично проучване за взаимодействията при приложение на 80 mg нитисинон в стационарно състояние, нитисинон е умерен инхибитор на CYP 2C9 (2,3-пъти увеличение на AUC на толбутамид), следователно лечението с нитисинон може да доведе до повишени плазмени концентрации на съвместно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP 2C9 (вж. точка 4.4).

Нитисинон е слаб индуктор на CYP 2E1 (30% намаление на AUC на хлорзоксазон) и слаб инхибитор на OAT1 и OAT3 (1,7-пъти увеличение на AUC на фуросемид), докато нитисинон не инхибира CYP 2D6 (вж. точка 5.2).

Храната не повлиява бионаличността на нитисинон перорална суспензия, но едновременният прием с храна намалява скоростта на абсорбция и следователно води до по-малки колебания в серумните концентрации в рамките на дозовия интервал. Затова се препоръчва пероралната суспензия да се приема с храна, вижте точка 4.2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на нитисинон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е

неизвестен. Orfadin не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с нитисинон.

Кърмене

Не е известно дали нитисинон се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват нежелани постнатални ефекти чрез експозиция на нитисинон в млякото. Ето защо майките, приемащи нитисинон, не трябва да кърмят, тъй като не може да се изключи риск за кърмачето (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на нитисинон върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Orfadin повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции по отношение на очите (вж. точка 4.8) могат да засегнат зрението. Ако зрението е засегнато, пациентът не трябва да шофира или да работи с машини до отзвучаване на събитие.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Чрез действието си нитисинон повишава нивата на тирозин при всички пациенти, лекувани с нитисинон. Поради това нежеланите реакции, засягащи очите, като конюнктивит, помътняване на роговицата, кератит, фотофобия и болки в очите, свързани с повишени нива на тирозин, са чести. Други чести нежелани реакции включват тромбоцитопения, левкопения и гранулоцитопения. Ексфолиативен дерматит може да се прояви нечесто.

Списък с нежелани реакции, представен в таблица

Нежеланите реакции, изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и абсолютна честота, са базирани на данни от клинично проучване и постмаркетинговата употреба. По честотата се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения, левкопения, гранулоцитопения
	Нечести	Левкоцитоза
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит, помътняване на роговицата, кератит, фотофобия, болки в очите
	Нечести	Блефарит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Ексфолиативен дерматит, еритематозен обрив, сърбеж
Изследвания	Много чести	Повишени нива на тирозин

Описание на избрани нежелани реакции

Лечението с нитисинон води до повишени нива на тирозин. Повишените нива на тирозин се свързват с нежелани реакции, свързани с очите, като например помътняване на роговицата и

хиперкератотични лезии. Ограничаването на тирозина и фенилаланина в диетата трябва да ограничи токсичността, свързана с този тип тирозинемия чрез понижаване на нивата на тирозина (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания гранулоцитопенията рядко е била тежка ($<0,5 \times 10^9/l$) и не е била свързана с инфекции. Нежеланите реакции, засягащи системно-органичния клас по MedDRA „Нарушения на кръвта и лимфната система”, са отминали по време на продължително лечение с нитисинон.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност е базиран главно върху педиатричната популация, тъй като лечението с нитисинон трябва да се започне веднага след диагностицирането на наследствена тирозинемия тип 1 (НТ-1). Според клиничното проучване и постмаркетинговите данни няма индикации, че профилът на безопасност е различен при различните подгрупи в педиатричната популация или е различен от профила на безопасност при възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Поглъщането по невнимание на нитисинон от лица на нормален хранителен режим без ограничения на тирозин и фенилаланин води до повишени нива на тирозин. Повишените нива на тирозин се свързват с токсичност за очите, кожата и нервната система. Ограничаването на тирозина и фенилаланина в хранителния режим трябва да ограничи токсичността, свързана с този тип тирозинемия. Няма налична информация за специално лечение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма; Разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX04.

Механизъм на действие

Биохимичният дефект при наследствената тирозинемия тип 1 (НТ-1) е недостатъчност на фумарилацетоацетат хидролаза, който е крайният ензим от катаболитния път на тирозина. Нитисинон е конкурентен инхибитор на 4-хидроксифенилпируват диоксигеназата, ензим, който предхожда фумарилацетоацетат хидролазата в катаболитния път на тирозина. Чрез инхибиране на нормалния катаболизъм на тирозина при пациенти с НТ-1, нитисинон предотвратява натрупването на токсичните междинни продукти малеилацетоацетат и фумарилацетоацетат. При пациенти с НТ-1, тези междинни продукти се преобразуват в токсичните метаболити сукцинилацетон и сукцинилацетоацетат. Сукцинилацетонът инхибира синтеза на порфирин, което води до натрупване на 5-аминолевулинат.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с нитисинон води до нормализиран метаболизъм на порфирин с нормална активност на еритроцитната порфобилиноген-синтаза и аминокиселина (5-аминолевулинат) в урината, намалено отделяне в урината на сукцинилацетон, увеличена концентрация на тирозин в плазмата и увеличено отделяне в урината на фенолни киселини. Наличните данни от

клинично проучване показват, че при повече от 90% от пациентите сукцинилацетонът в урината се нормализира през първата седмица от лечението. В урината или плазмата не трябва да се открива сукцинилацетон, когато дозата нитисинон е правилно адаптирана.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничното проучване е открито и неконтролирано. Честотата на прилагане в проучването е два пъти дневно. Вероятността за преживяемост след 2, 4 и 6 години лечение с нитисинон е обобщена в таблицата по-долу.

Проучване NTBC (N=250)			
Възраст при начало на лечението	2 години	4 години	6 години
≤ 2 месеца	93%	93%	93%
≤ 6 месеца	93%	93%	93%
> 6 месеца	96%	95%	95%
Общо	94%	94%	94%

Данните от едно проучване, използвано като историческа контрола (van Spronsen et al., 1994), показват следната вероятност за преживяемост.

Възраст при начало на симптомите	1 година	2 години
< 2 месеца	38%	29%
> 2-6 месеца	74%	74%
> 6 месеца	96%	96%

Установено е също така, че лечението с нитисинон води до намален риск от развитие на хепатоцелуларен карцином в сравнение с историческите данни от лечението само с ограничение в хранителния режим. Установено е, че ранното започване на лечението води до допълнително намаление на риска от развитие на хепатоцелуларен карцином.

2-, 4- и 6-годишната вероятност да не възникне хепатоцелуларен карцином по време на лечение с нитисинон за пациенти на възраст 24 месеца или по-малки в началото на лечението и за такива на възраст над 24 месеца в началото на лечението е показана в следната таблица:

Проучване NTBC (N=250)							
	Брой пациенти на				Вероятност да не възникне хепатоцелуларен карцином (95% доверителен интервал) на		
	начало	2 години	4 години	6 години	2 години	4 години	6 години
Всички пациенти	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Начална възраст ≤24 месеца	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Начална възраст >24 месеца	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

В едно международно проучване на пациенти с НТ-1 на лечение само с ограничение в диетата е установено, че хепатоцелуларен карцином е диагностициран при 18% от всички пациенти на възраст 2 години и повече.

Проведено е проучване при 19 пациенти с НТ-1 за оценяване на ФК, ефикасността и безопасността при прилагане веднъж дневно в сравнение с прилагане два пъти дневно. Липсват клинично важни разлики в НС или други оценки на безопасността между прилагането един и

два пъти дневно. При пациентите липсват установими нива на сукцинилацетон (SA) в края на периода на лечение с прилагане веднъж дневно. Проучването показва, че приложението веднъж дневно е безопасно и ефикасно при пациенти от всички възрасти. Въпреки това, данните са ограничени при пациенти с телесно тегло <20 kg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са извършвани официални проучвания за абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминиранието на нитисинон. При 10 здрави доброволци мъже, след прилагането на единична доза от капсули нитисинон (1 mg/kg телесно тегло) терминалният полуживот (медиана) на нитисинон в плазмата е 54 часа (граница от 39 до 86 часа). Популяционен фармакокинетичен анализ е проведен на група от 207 пациенти с НТ-1. Клирънсът и полуживотът са определени съответно на 0,0956 l/kg телесно тегло/ден и 52,1 часа.

In vitro проучвания с използване на човешки чернодробни микrozоми и кДНК-експресирани P450 ензими показват ограничен CYP 3A4-медиран метаболизъм.

На базата на данни от едно клинично проучване за взаимодействията при приложение на 80 mg нитисинон в стационарно състояние, нитисинон предизвиква 2,3-пъти повишение на AUC_{∞} на толбутамид, субстрат на CYP 2C9, което е показателно за умерено инхибиране на CYP 2C9. Нитисинон предизвиква приблизително 30% намаление на AUC_{∞} на хлорзоксазон, което е показателно за слаба индукция на CYP 2E1. Нитисинон не инхибира CYP 2D6, тъй като AUC_{∞} на метопролол не се повлиява от приложението на нитисинон. AUC_{∞} на фуросемид е увеличена 1,7-пъти, което е показателно за слабо инхибиране на OAT1/OAT3 (вж. точки 4.4 и 4.5).

Предвид извършени *in vitro* проучвания не се очаква нитисинон да инхибира CYP 1A2, 2C19, или 3A4-медирания метаболизъм, или да индуцира CYP 1A2, 2B6 или 3A4/5. Не се очаква нитисинон да инхибира P-гр, BCRP или OCT2-медирания транспорт. Не се очаква достигнатата при клинични условия плазмена концентрация да инхибира OATP1B1 и OATP1B3 медирания транспорт.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нитисинонът показва ембрио-фетална токсичност при мишки и зайци при клинично релевантни дози. При зайците нитисинонът предизвиква доза-свързано увеличение на малформациите (херния на пъпната връв и гастросхиза) при доза 2,5 пъти по-висока от максимално препоръчителната при хора (2 mg/kg/ден).

Едно пре- и постнатално проучване върху развитието при мишки показва статистически значимо намалена преживяемост на малките и растеж на малките по време на отбиване при дози съответно 125 и 25 пъти по-високи от максимално препоръчителната за хора, като тенденцията за негативен ефект върху преживяемостта при малките започва от доза 5 mg/kg/ден. При плъхове експозицията чрез млякото води до намалено средно тегло на малките и лезии в роговицата.

При *in vitro* проучванията не е наблюдавано мутагенно действие, но е наблюдавано слабо кластогенно действие. Няма доказателство за *in vivo* генотоксичност (микронуклеарен тест при мишки и тест за непланирана ДНК синтеза в черен дроб на мишки). Нитисинон не показва канцерогенен потенциал в 26-седмично проучване за канцерогенност при трансгенни мишки (TgrasH2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилметилцелулоза
Глицерол
Полисорбат 80
Натриев бензоат (E211)
Лимонената киселина монохидрат
Натриев цитрат
Аромат на ягода (изкуствен)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне има стабилност по време на употреба за еднократен период от 2 месеца при температура под 25°C, след което той трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Да се съхранява в изправено положение.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло с обем 100 ml (тип III) с бяла, защитена от деца капачка на винт от HDPE, запечатана и със защита от отваряне. Всяка бутилка съдържа 90 ml перорална суспензия. Всяка опаковка съдържа една бутилка, един адаптер за бутилка от LDPE и три спринцовки за перорални форми от полипропилен (PP) (1 ml, 3 ml и 5 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Необходимо е редиспергиране преди всяка употреба чрез енергично разклащане. Преди редиспергиране, лекарственият продукт може да изглежда като твърдо блокче с леко опалесцираща надстояща течност. Дозата трябва да се изтегли и приложи незабавно след редиспергиране. Важно е внимателно да се следват инструкциите, дадени по-долу за приготвяне и приложение на дозата, с цел да се осигури точно дозиране.

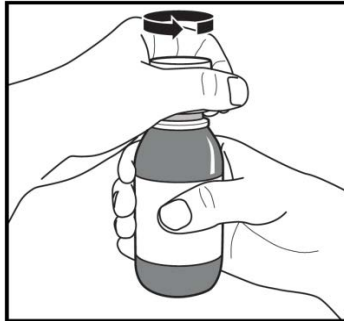
Предоставени са три спринцовки за перорални форми (1 ml, 3 ml и 5 ml) за точно измерване на предписаната доза. Препоръчително е здравният специалист да инструктира пациента или болногледача как да използва спринцовките за перорални форми, за да се осигури прилагането на точния обем.

Начин на приготвяне на нова бутилка с лекарство за употреба за първи път:

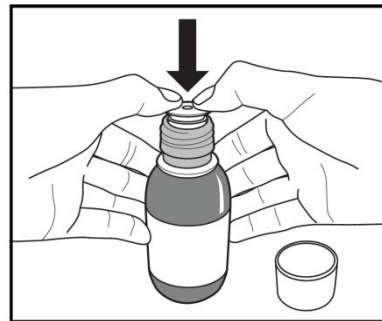
Преди да приемете първата доза, бутилката трябва да се разклати енергично, тъй като при продължително съхранение частиците образуват компактна маса на дъното на бутилката.



Фигура А.



Фигура Б.

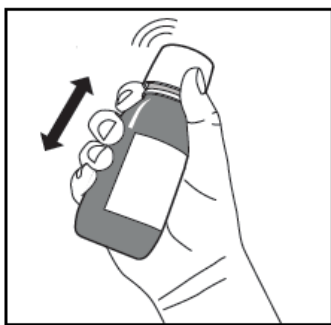


Фигура В.

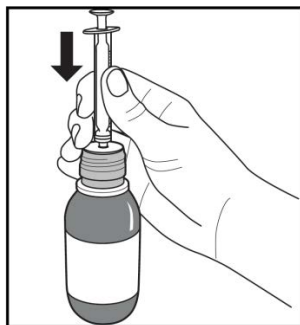
1. Бутилката трябва да се извади от хладилника и датата на изваждане трябва да се отбележи на етикета на бутилката.
2. Бутилката трябва да се разклати енергично в продължение на **най-малко 20 секунди**, докато компактная маса на дъното на бутилката се диспергира напълно (Фигура А).
3. Защитената от деца капачка на винт трябва да се отстрани като се натисне силно надолу и се завърти по посока, обратна на часовниковата стрелка (Фигура Б).
4. Отворената бутилка трябва да се постави изправена на маса и пластмасовият адаптер да се притисне силно към гърлото на бутилката докрай (Фигура В). Бутилката трябва да се затвори със защитената от деца капачка на винт.

За понататъшното приложение вижте инструкциите по-долу „Начин на приготвяне на доза от лекарството”.

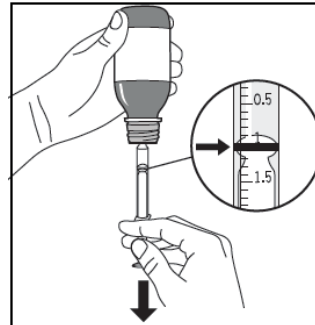
Начин на приготвяне на доза от лекарството



Фигура Г.



Фигура Д.



Фигура Е.

1. Бутилката трябва да се разклати енергично в продължение на **най-малко 5 секунди** (Фигура Г).
2. Веднага след това бутилката трябва да се отвори, като се отстрани защитената от деца капачка на винт.
3. Буталото в спринцовката за перорални форми трябва да се натисне до долу.
4. Бутилката трябва да се държи в изправено положение и спринцовката за перорални форми да се постави стабилно в отвора на адаптера в горната част на бутилката (Фигура Д).
5. Бутилката трябва внимателно да се обърне обратно, с поставената спринцовка за перорални форми (Фигура Е).

6. За да се изтегли предписаната доза (ml), буталото трябва да се изтегли **бавно** надолу, докато горният ръб на черния пръстен се изравни с линията, която обозначава дозата (Фигура Е). Ако се наблюдават въздушни мехурчета в напълнената спринцовка за перорални форми, буталото трябва да се натисне отново нагоре, докато се изгонят въздушните мехурчета. След това буталото трябва да се изтегли отново надолу, докато горният ръб на черния пръстен е на едно и също ниво с линията, маркираща дозата.
7. Бутилката трябва отново да се обърне обратно в изправено положение и спринцовката за перорални форми да се отдели от бутилката, като леко се завърти.
8. Дозата трябва да се приложи в устата веднага (без да се разрежда), за да се предотврати втвърдяване в спринцовката за перорални форми. Спринцовката за перорални форми трябва да се изпразни **бавно**, за да може лекарството да се преглътне; бързото изливане на лекарството може да причини задавяне.
9. Защитената от деца капачка на винт трябва да се постави отново веднага след употреба. Адаптерът на бутилката не трябва да се премахва.
10. Бутилката може да се съхранява при температура под 25°C или в хладилник.

Почистване

Спринцовката за перорални форми трябва да се почисти **веднага** с вода. Цилиндърът и буталото трябва да се разделят и да се изплакнат с вода. Излишната вода трябва да се изтръска и разглобената спринцовка за перорални форми да се остави да изсъхне, преди да се сглоби отново за следващо прилагане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/303/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2005 г.
Дата на последно подновяване: 19 януари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

2 mg, 5 mg, 10 mg и 20 mg твърди капсули:

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

4 mg/ml перорална суспензия:

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (Вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfadin 2 mg твърди капсули
Orfadin 5 mg твърди капсули
Orfadin 10 mg твърди капсули
Orfadin 20 mg твърди капсули
Нитисинон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 2 mg нитисинон
Всяка капсула съдържа 5 mg нитисинон
Всяка капсула съдържа 10 mg нитисинон
Всяка капсула съдържа 20 mg нитисинон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНИТЕ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orfadin 2 mg твърди капсули
Orfadin 5 mg твърди капсули
Orfadin 10 mg твърди капсули
Orfadin 20 mg твърди капсули
Нитисинон
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

5. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

2 mg: Да се съхранява в хладилник. Продуктът може да се съхранява за еднократен период от 2 месеца при температура под 25°C, след което той трябва да се изхвърли.
Отбележете датата на изваждане от хладилника:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Да се съхранява в хладилник. Продуктът може да се съхранява за еднократен период от 3 месеца при температура под 25°C, след което той трябва да се изхвърли.
Отбележете датата на изваждане от хладилника:

6. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

7. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО ЕДИНИЦИ

60 капсули

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfadin 4 mg/ml перорална суспензия
Нитисинон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml съдържа 4 mg нитисинон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
1 бутилка от 90 ml, 1 адаптер за бутилка, 3 спринцовки за перорални форми (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба внимателно прочетете листовката.
Само за перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/303/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Orfadin 4 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНИТЕ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orfadin 4 mg/ml перорална суспензия
Нитисинон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml съдържа 4 mg нитисинон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
90 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба внимателно прочетете листовката.
Само за перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в изправено положение.

Продуктът може да се съхранява за еднократен период от 2 месеца при температура 25°C, след което той трябва да се изхвърли.

Отбележете датата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/303/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Orfadin 2 mg твърди капсули
Orfadin 5 mg твърди капсули
Orfadin 10 mg твърди капсули
Orfadin 20 mg твърди капсули
нитисинон (nitisinone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Orfadin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orfadin
3. Как да приемате Orfadin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orfadin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orfadin и за какво се използва

Активната съставка на Orfadin е нитисинон. Това лекарство се използва за лечение на рядко заболяване, наречено наследствена тирозинемия тип 1 при възрастни, юноши и деца (във всички възрастови граници).

При това заболяване Вашият организъм не е в състояние да разгражда напълно аминокиселината тирозин (аминокиселините са градивните елементи на нашите протеини), при което се образуват вредни вещества. Тези вещества се натрупват във Вашия организъм. Orfadin блокира разграждането на тирозина и не се образуват вредни вещества.

Докато приемате това лекарство, Вие трябва да спазвате специална диета, защото тирозинът остава в организма. Тази специална диета се основава на ниско съдържание на тирозин и фенилаланин (друга аминокиселина).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orfadin

Не приемайте Orfadin

- ако сте алергични към нитисинон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, вижте точка „Бременност и кърмене”.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Orfadin.

- Очите Ви ще бъдат прегледани от офталмолог преди лечението и редовно по време на лечението с нитисинон. Ако очите Ви се зачервят или имате някакви други признаци на въздействие върху очите, обърнете се незабавно към Вашия лекар за преглед на очите. Проблемите с очите биха могли да са признак на неподходящ контрол на хранителния режим (вижте точка 4).

По време на лечението ще Ви вземат кръвни проби, за да може Вашият лекар да провери дали лечението е подходящо и да се увери, че няма възможни нежелани реакции, причиняващи нарушения на кръвта.

Вашият черен дроб ще се проверява през редовни интервали, защото заболяването засяга черния дроб.

Вашият лекар трябва да Ви прави контролен преглед на всеки 6 месеца. Ако имате някакви нежелани лекарствени реакции, препоръчва се това да става през по-кратки интервали от време.

Други лекарства и Orfadin

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Orfadin може да повлияе ефекта на други лекарства, като:

- лекарства за лечение на епилепсия (като фенитоин);
- лекарства против образуване на тромби (като варфарин).

Orfadin с храна

Ако в началото на лечението го приемате по време на хранене, препоръчва се да продължите да го приемате по време на хранене през целия курс на лечението.

Бременност и кърмене

Безопасността на това лекарство не е проучена при бременни жени и кърмачки.

Моля обърнете се към Вашия лекар, ако планирате да забременеете. Ако забременеете, трябва да се обърнете веднага към Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, вижте точка „Не приемайте Orfadin ”.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, при поява на нежелани реакции, повлияващи зрението, не трябва да шофирате или работите с машини, докато се възстанови нормалното Ви зрение (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

3. Как да приемате Orfadin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с това лекарство трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на заболяването (вродена тирозинемия тип 1).

Препоръчителната дневна доза е 1 mg/kg телесно тегло, приложени перорално. Вашият лекар ще коригира дозата индивидуално.

Препоръчително е дозата да се прилага веднъж дневно. Въпреки това, поради ограничените данни при пациенти с телесно тегло <20 kg, в тази популация пациенти се препоръчва общата дневна доза да се раздели на две приложения дневно.

Ако имате проблеми с гълтането на капсулите, можете да отворите капсулата и да смесите праха с малко количество вода или диетична течна храна точно преди приема.

Ако сте приели повече от необходимата доза Orfadin

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт, колкото може по-скоро.

Ако сте пропуснали да приемете Orfadin

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали да приемете една доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Orfadin

Ако имате впечатлението, че лекарството не действа както трябва, поговорете с Вашия лекар. Не променяйте дозата или не спирайте лечението, без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако забележите някакви нежелани реакции, свързани с очите, веднага се обърнете към Вашия лекар за изследвания на очите. Лечението с нитисинон води до повишени нива на тирозин в кръвта, което може да причини симптоми, свързани с очите. Честите нежелани реакции, засягащи очите (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти), причинени от по-високи нива на тирозина, са възпаление на окото (конюнктивит), помътняване и възпаление на роговицата (кератит), чувствителност към светлина (фотофобия) и болки в очите. Възпалението на клепача (блефарит) е нечеста нежелана реакция (може да засегне до 1 на 100 пациенти).

Други чести нежелани реакции

- Намален брой тромбоцити (тромбоцитопения) и бели кръвни клетки (левкопения), недостиг на определени бели кръвни клетки (гранулоцитопения).

Други нечести нежелани реакции

- увеличен брой бели кръвни клетки (левкоцитоза),
- сърбеж (пруритус), възпаление на кожата (ексфолиативен дерматит), обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orfadin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Продуктът може да се съхранява за еднократен период от 2 месеца (за 2 mg капсула) или 3 месеца (за 5 mg, 10 mg и 20 mg капсули) при температура под 25°C, след което той трябва да се изхвърли.

Не забравяйте да отбележите датата на изваждане от хладилника върху бутилката.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orfadin

- Активното вещество е нитисинон.
Orfadin 2 mg: Всяка капсула съдържа 2 mg нитисинон.
Orfadin 5 mg: Всяка капсула съдържа 5 mg нитисинон.
Orfadin 10 mg: Всяка капсула съдържа 10 mg нитисинон.
Orfadin 20 mg: Всяка капсула съдържа 20 mg нитисинон.

- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо:
нишесте, прежелатинизирано (царевично)
Състав на капсулата:
желатин
титанов диоксид (E 171).
Печатно мастило:
железен оксид (E 172)
шеллак
пропиленгликол
амониев хидроксид.

Как изглежда Orfadin и какво съдържа опаковката

Твърдите капсулите са бели, непрозрачни, с отпечатано “NTBC 2 mg”, “ NTBC 5 mg”, “ NTBC 10 mg” или “ NTBC 20 mg” в черно. Капсулата съдържа бял до почти бял прах.

Капсулите са опаковани в пластмасови бутилки със защитени от отваряне капачки. Всяка бутилка съдържа 60 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Швеция

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Листовка: информация за потребителя

Orfadin 4 mg/ml перорална суспензия нитисинон (nitisinone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

5. Какво представлява Orfadin и за какво се използва
6. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orfadin
7. Как да приемате Orfadin
8. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orfadin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orfadin и за какво се използва

Активната съставка на Orfadin е нитисинон. Това лекарство се използва за лечение на рядко заболяване, наречено наследствена тирозинемия тип 1 при възрастни, юноши и деца (във всички възрастови граници).

При това заболяване Вашият организъм не е в състояние да разгражда напълно аминокиселината тирозин (аминокиселините са градивните елементи на нашите протеини), при което се образуват вредни вещества. Тези вещества се натрупват във Вашия организъм. Orfadin блокира разграждането на тирозина и не се образуват вредни вещества.

Докато приемате това лекарство, Вие трябва да спазвате специална диета, защото тирозинът остава в организма. Тази специална диета се основава на ниско съдържание на тирозин и фенилаланин (друга аминокиселина).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orfadin

Не приемайте Orfadin

- ако сте алергични към нитисинон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, вижте точка „Бременност и кърмене”.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Orfadin.

- Очите Ви ще бъдат преглеждани от офталмолог преди лечението и редовно по време на лечението с нитисинон. Ако очите Ви се зачервят или имате някакви други признаци на въздействие върху очите, обърнете се незабавно към Вашия лекар за преглед на очите.

Проблемите с очите биха могли да са признак на неподходящ контрол на хранителния режим (вижте точка 4).

По време на лечението ще Ви вземат кръвни проби, за да може Вашият лекар да провери дали лечението е подходящо и да се увери, че няма възможни нежелани реакции, причиняващи нарушения на кръвта.

Вашият черен дроб ще се проверява през редовни интервали, защото заболяването засяга черния дроб.

Вашият лекар трябва да Ви прави контролен преглед на всеки 6 месеца. Ако имате някакви нежелани лекарствени реакции, препоръчва се това да става през по-кратки интервали от време.

Други лекарства и Orfadin

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Orfadin може да повлияе ефекта на други лекарства, като:

- лекарства за лечение на епилепсия (като фенитоин);
- лекарства против образуване на тромби (като варфарин).

Orfadin с храна

Препоръчително е пероралната суспензия да се приема с храна.

Бременност и кърмене

Безопасността на това лекарство не е проучена при бременни жени и кърмачки.

Моля обърнете се към Вашия лекар, ако планирате да забременеете. Ако забременеете, трябва да се обърнете веднага към Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, вижте точка „Не приемайте Orfadin”.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, при поява на нежелани реакции, повлияващи зрението, не трябва да шофирате или работите с машини, докато се възстанови нормалното Ви зрение (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Orfadin съдържа натрий, глицерол и натриев бензоат

Този лекарствен продукт съдържа 0,7 mg (0,03 mmol) натрий на ml.

Една доза от 20 ml перорална суспензия (10 g глицерол), или по-голяма, може да причини главоболие, стомашно разстройство и диария.

Натриевият бензоат може да засили жълтеницата (пожълтяването на кожата и очите) при недоносени или нормално износени новородени с жълтеница и да премине в ядрена жълтеница (увреждане на мозъка поради натрупване на билирубин в него). Нивата на билирубин (вещество, което при високи нива причинява пожълтяване на кожата) в кръвта на новородените бебета ще бъдат стриктно проследявани. Ако нивата са значително по-високи от нормалното, особено при недоносени бебета с рискови фактори за ацидоза (много ниско pH на кръвта) и ниски нива на албумин (белтък в кръвта) ще се обмисли лечение с Orfadin капсули вместо перорална суспензия, докато плазмените нива на билирубина се нормализират.

3. Как да приемате Orfadin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Спазвайте стриктно дадените по-долу инструкции за приготвяне и прилагане на дозата, за да се осигури прилагането на правилната доза.

Лечението с това лекарство трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на заболяването (вродена тирозинемия тип 1).

Препоръчителната дневна доза е 1 mg/kg телесно тегло, приложени перорално. Вашият лекар ще коригира дозата индивидуално.

Препоръчително е дозата да се прилага веднъж дневно. Въпреки това, поради ограничените данни при пациенти с телесно тегло <20 kg, в тази популация пациенти се препоръчва общата дневна доза да се раздели на две приложения дневно.

Пероралната суспензия се приема със спринцовка за перорални форми директно през устата без да се разрежда.

Orfadin не трябва да се инжектира. Не прикрепяйте игла към спринцовката за перорални форми.

Начин на приготвяне на дозата за прилагане

Дозата, която Ви предписва Вашият лекар, трябва да е дадена в **ml суспензия**, а не в mg. Това е така, тъй като спринцовката за перорални форми, която се използва за изтегляне на точната доза от бутилката, е градуирана в ml. **Ако предписанието Ви е в mg, се свържете с Вашия фармацевт или лекар за консултация.**

Опаковката съдържа бутилка с лекарство със запушалка, адаптер за бутилката и три спринцовки за перорални форми (1 ml, 3 ml и 5 ml). Винаги използвайте една от предоставените спринцовки за перорални форми, за да приемете лекарството.

- Спринцовка за перорални форми от 1 ml (най-малката спринцовка за перорални форми) е градуирана от 0,1 ml до 1 ml, с малки деления от 0,01 ml. Използва се за измерване на дози до 1 ml.
- Спринцовка за перорални форми от 3 ml (средната по размер спринцовка за перорални форми) е градуирана от 1 ml до 3 ml, с малки деления от 0,1 ml. Използва се за измерване на дози над 1 ml до 3 ml.
- Спринцовка за перорални форми от 5 ml (най-голямата спринцовка за перорални форми) е градуирана от 1 ml до 5 ml, с малки деления от 0,2 ml. Използва се за измерване на дози, по-големи от 3 ml.

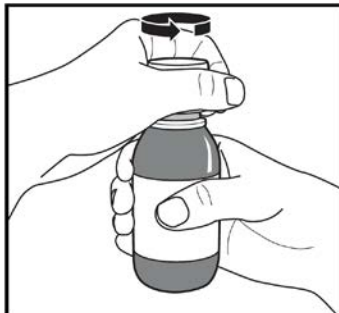
Важно е да използвате правилната спринцовка за перорални форми, когато приемате лекарството. Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви консултира коя спринцовка за перорални форми да използвате в зависимост от предписаната доза.

Начин на приготвяне на нова бутилка с лекарство за употреба за първи път:

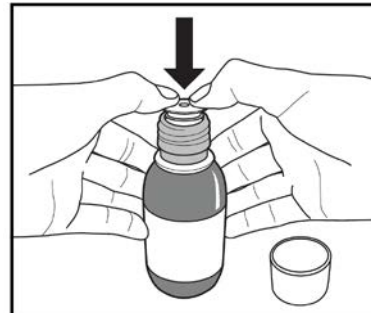
Преди да приемете първата доза, бутилката трябва да се разклати енергично, тъй като продължителното съхранение на частиците образуват компактна маса на дъното на бутилката. Следвайте дадените по-долу инструкции.



Фигура А.



Фигура Б.



Фигура В.

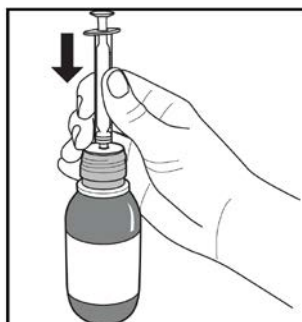
1. Извадете бутилката от хладилника. Отбележете датата, на която бутилката е извадена от хладилника на етикета на бутилката.
2. Разклатете енергично бутилката в продължение на **най-малко 20 секунди**, докато компактната маса на дъното на бутилката се диспергира напълно (Фигура А).
3. Отстранете защитената от деца капачка на винт, като я натиснете силно надолу и я завъртите по посока, обратна на часовниковата стрелка (Фигура Б).
4. Поставете отворената бутилка изправена на маса. Притиснете силно пластмасовия адаптер към шийката на бутилката (Фигура в) и затворете бутилката със защитената от деца капачка на винт.

За понататъшно приложение вижте инструкциите по-долу ”Начин на приготвяне на доза от лекарството”.

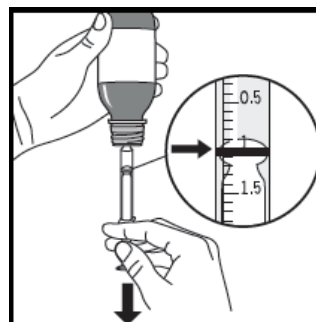
Начин на приготвяне на доза от лекарството



Фигура Г.



Фигура Д.



Фигура Е.

1. Разклатете енергично бутилката в продължение на **най-малко 5 секунди** (Фигура Г).
2. Веднага след това отворете бутилката, като отстраните защитената от деца капачка на винт.
3. Натиснете буталото в оралната спринцовка до долу.
4. Дръжте бутилката в изправено положение и поставете стабилно спринцовката за перорални форми в отвора на адаптера в горната част на бутилката (Фигура Д).
5. Внимателно обърнете бутилката обратно с поставената спринцовка за перорални форми (Фигура Е).
6. За да изтеглите предписаната доза (ml), изтеглете **бавно** буталото надолу, докато горният ръб на черния пръстен се изравни с линията, която обозначава дозата (Фигура Е). Ако се наблюдават въздушни мехурчета в напълнената спринцовка за

перорални форми, натиснете буталото отново нагоре, докато се изгонят въздушните мехурчета. След това изтеглете буталото отново надолу, докато горният ръб на черния пръстен се изравни с линията обозначаваща дозата.

7. Обърнете бутилката отново обратно в изправено положение. Отделете спринцовката за перорални форми от бутилката, като леко я завъртите.
8. Дозата трябва да се приложи в устата веднага (без да се разрежда), за да се предотврати втвърдяване в спринцовката за перорални форми. Спринцовка за перорални форми трябва да се изпразни **бавно**, за да може лекарството да се преглътне; бързото изливане на лекарството може да причини задавяне.
9. Заменете защитената от деца капачка на винт след употреба. Адаптерът на бутилката не трябва да се премахва.
10. Бутилката може да се съхранява при стайна температура (не по-висока от 25°C).

Почистване:

Почистете **веднага** спринцовката за перорални форми с вода. Разделете цилиндъра и буталото и изплакнете с вода. Изтръскайте излишната вода и оставете разглобената спринцовка за перорални форми да се изсъхне, преди да се сглоби отново за следващо прилагане.

Ако сте приели повече от необходимата доза Orfadin

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт, колкото може по-скоро.

Ако сте пропуснали да приемете Orfadin

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали да приемете една доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Orfadin

Ако имате впечатлението, че лекарството не действа както трябва, поговорете с Вашия лекар. Не променяйте дозата или не спирайте лечението, без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако забележите някакви нежелани реакции, свързани с очите, веднага се обърнете към Вашия лекар за изследвания на очите. Лечението с нитисинон води до повишени нива на тирозин в кръвта, което може да причини симптоми, свързани с очите. Честите нежелани реакции, засягащи очите (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти), причинени от по-високи нива на тирозина, са възпаление на окото (конюнктивит), помътняване и възпаление на роговицата (кератит), чувствителност към светлина (фотофобия) и болки в очите. Възпалението на клепача (блефарит) е нечеста нежелана реакция (може да засегне до 1 на 100 пациенти).

Други чести нежелани реакции

- Намален брой тромбоцити (тромбоцитопения) и бели кръвни клетки (левкопения), недостиг на определени бели кръвни клетки (гранулоцитопения).

Други нечести нежелани реакции

- увеличен брой бели кръвни клетки (левкоцитоза),
- сърбеж (пруритус), възпаление на кожата (ексфолиативен дерматит), обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orfadin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Бутилката да се съхранява в изправено положение.

След първото отваряне продуктът може да се съхранява за еднократен период от 2 месеца при температура под 25°C, след което той трябва да се изхвърли.

Не забравяйте да отбележите датата на изваждане от хладилника върху бутилката.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orfadin

- Активното вещество е нитисинон. Всеки милилитър съдържа 4 mg нитисинон.
- Другите съставки са хидроксипропилметилцелулоза, глицерол (вижте точка 2), полисорбат 80, натриев бензоат (E211) (вижте точка 2), лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат (вижте точка 2), аромат на ягода (изкуствен) и пречистена вода.

Как изглежда Orfadin и какво съдържа опаковката

Пероралната суспензия е бяла, не много гъста, мътна суспензия. Преди да разклатите бутилката, лекарството може да изглежда като компактна маса на дъното и леко опалесцираща течност.

Предоставя се в бутилка от тъмно стъкло 100 ml, с бяла защитена от деца капачка на винт.

Всяка бутилка съдържа 90 ml суспензия.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, един адаптер за бутилка и три орални спринцовки.

Притежател на разрешението за употреба

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Швеция

Производител

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Швеция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.