

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 2 mg nitisinooni.
Üks kapsel sisaldab 5 mg nitisinooni.
Üks kapsel sisaldab 10 mg nitisinooni.
Üks kapsel sisaldab 20 mg nitisinooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapslid.

Valged läbipaistmatud kapslid (6 x 16 mm), millele on mustalt trükitud märged „NTBC 2mg”.
Valged läbipaistmatud kapslid (6 x 16 mm), millele on mustalt trükitud märged „NTBC 5mg”.
Valged läbipaistmatud kapslid (6 x 16 mm), millele on mustalt trükitud märged „NTBC 10mg”.
Valged läbipaistmatud kapslid (6 x 16 mm), millele on mustalt trükitud märged „NTBC 20mg”.
Kapsel sisaldab valget kuni valkjat pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kinnitatud diagnoosiga 1. tüüpi päriliku türosineemiaga (HT-1) täiskasvanute ja igas vanuserühmas laste ravi kombinatsioonis türosiini ja fenüülalaniini piiramisega dieedis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi nitisinooniga peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi HT-1 patsientide ravimisel.

Annustamine

Kõigi haiguse genotüüpide ravi tuleb alustada nii varakult kui võimalik, et suurendada üldist elulemust ning vältida tüsistusi nagu maksapuudulikkus, maksavähk või neeruhaigused. Lisaks ravile nitisinooniga tuleb piirata fenüülalaniini ja türosiini sisaldust dieedis ning pidevalt kontrollida plasma aminohapete sisaldust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Soovitav ööpäevane algannus lastel ja täiskasvanutel on 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta suukaudselt. Nitisinooni annust tuleb kohandada individuaalselt. Soovitav on manustada üks annus ööpäevas. Kuna patsientidel kehakaaluga < 20 kg on andmed piiratud, on selles patsientide rühmas soovitatav jagada ööpäevane koguannus kahe manustamiskorra vahel.

Annuse reguleerimine

Regulaarse kontrolli käigus tuleb jälgida suksinüülatsetooni sisaldust uriinis, maksafunktsiooni teste ning alfafetoproteiinide taset (vt lõik 4.4). Kui suksinüülatsetoon on uriinis ikkagi leitav kuu aega pärast nitisinooni ravi alustamist, tuleb nitisinooni annust suurendada 1,5 mg/ kehakaalu kilogrammi kohta päevas. Kõigi biokeemiliste näitajate analüüsi põhjal võib osutuda vajalikuks ka annus

2 mg/kehakaalu kilogrammi kohta päevas. Seda annust tuleb lugeda kõigi patsientide puhul maksimaalseks annuseks.

Kui biokeemiline reaktsioon ravimile on rahuldav, tuleb annust reguleerida üksnes vastavalt kehakaalu suurenemisele.

Ent lisaks ülal nimetatud testidele võib ravi alguses, üleviimisel kaks korda ööpäevas manustamiselt üks kord ööpäevas manustamisele või seisundi halvenemisel, osutada vajalikuks jälgida täpsemalt ka teisi biokeemilisi näitajaid (s.t plasma suksiniülatsetoon, uriini 5-aminolevulinaat (ALA) ja erütrotsütaarse porfobilinogeeni (PBG) süntaasi aktiivsus).

Eripopulatsioonid

Puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused eakatele patsientidele või neeru- või maksa- puudulikkusega patsientidele.

Lapsed

Soovitatav annus milligrammides kehakaalu kilogrammi kohta on lastel sama mis täiskasvanutel. Kuna patsientidel kehakaaluga < 20 kg on andmed piiratud, on selles patsientide rühmas soovitatav jagada ööpäevane koguannus kahe manustamiskorra vahel.

Manustamisviis

Kapsli võib avada ning selle sisu võib vahetult enne manustamist lahustada väheses vees või toitesegus.

Orfadin on saadaval ka 4 mg/ml suukaudse suspensioonina kasutamiseks lastel, kellel on kapslite neelamine raskendatud.

Nitisinonravi alustamisel koos toiduga peab ravi ka edaspidi jätkama samamoodi (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Nitisinooni võtavad emad ei tohi imetada (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Plasma türosiinisalduse jälgimine

Enne ravi alustamist nitisinooniga ja seejärel regulaarselt (vähemalt üks kord aastas) on soovitatav teostada patsiendi silmade läbivaatus pilulambiga. Patsient, kellel ilmnevad nitisinon-ravi käigus nägemishäired, tuleks viivitamatult saata silmaarsti juurde läbivaatusele. Tuleb tagada, et patsient järgiks oma toitumisrežiimi, ning mõõta plasma türosiini kontsentratsioon. Kui plasma türosiini tase ületab 500 mikromooli/l, tuleb veelgi piirata türosiini ja fenüülalaniini sisaldust toidus. Plasma türosiini kontsentratsiooni alandamiseks ei ole soovitatav vähendada nitisinooni annust või ravi katkestada, sest metaboolne puudulikkus võib halvendada patsiendi kliinilist seisundit.

Maksa jälgimine

Maksafunktsiooni tuleb jälgida regulaarselt maksafunktsiooni testide ja maksa piltdiagnostika abil. Samuti soovitatakse jälgida seerumi alfafetoproteiini kontsentratsiooni. Seerumi alfafetoproteiini kontsentratsiooni tõus võib olla märk ravi sobimatuses. Patsientide puhul, kelle alfafetoproteiini kontsentratsioon on suurenenud või kelle maksas on märke sõlmedest, tuleb alati uurida pahaloomulise protsessi esinemist maksas.

Vereliistakute ja valgete vereliblede (WBC) jälgimine.

Soovitav on regulaarselt kontrollida vereliistakute ja valgete vereliblede arvu, kuna kliinilise hindamise käigus täheldati mõnel juhul pöörduva trombotsütoopenia ja leukopeenia esinemist.

Kontrollvisiitidel tuleb käia iga 6 kuu tagant; kõrvaltoimete korral on soovitatav lühem visiitidevaheline intervall.

Samaaegne kasutamine teiste ravimitega

Nitisiinon on mõõdukas CYP 2C9 inhibiitor. Seetõttu võivad nitisiinoniga ravi tagajärjel suurenedamaaegselt manustatud, peamiselt CYP 2C9 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioonid. Hoolikalt tuleb jälgida nitisiinoniga ravitavaid patsiente, keda ravitakse samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga, CYP 2C9 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega, nt varfariin ja fenütoiin. Nende samaaegselt manustatavate ravimite annuseid võib olla vaja kohandada (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro metaboliseerub nitisiinon CYP 3A4 abil ning seetõttu võib vajalikuks osutuda annuse reguleerimine, kui nitisiinoni manustatakse samaaegselt selle ensüümi inhibiitorite või indutseerijatega.

Kliiniline koostoimeuuring 80 mg nitisiinoniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes näitas, et nitisiinon on CYP 2C9 mõõdukas inhibiitor (tolbutamiidi kontsentratsioonikõvera alune pindala (*area under curve*, AUC) suurenes 2,3 korda), mistõttu võivad nitisiinoniga ravi tagajärjel suurenedamaaegselt manustatud, peamiselt CYP 2C9 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioonid (vt lõik 4.4).

Nitisiinon on CYP 2E1 nõrk indutseerija (kloorsoksasooni AUC vähenes 30%) ja orgaaniliste anioonide transporterite OAT1 ja OAT3 nõrk inhibiitor (furosemiidi AUC suurenes 1,7 korda), samas ei inhibeerinud nitisiinon ensüümi CYP 2D6 (vt lõik 5.2).

Formaalseid Orfadini kõvakapslite koostoimeuuringuid toitudega ei ole teostatud. Efektiivsus- ja ohutusuuringu käigus manustati nitisiinoni koos toiduga. Seetõttu on soovitatav, et Orfadini kõvakapslitega nitisiinonravi alustamisel koos toiduga, peaks see ka edaspidi jätkuma samamoodi (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nitisiinoni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Orfadini ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi nitisiinoniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas nitisiinon eritub rinnapiima. Loomkatsetes on selgunud emapiimas leiduva nitisiinoni põhjustatud sünnijärgsed kõrvaltoimed. Nitisiinoni võtvad emad ei tohi last rinnaga toita, sest lapse tervise kahjustumine rinnapiimas leiduva nitisiinoni tõttu ei ole välistatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus

Andmed nitisiinoni mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Orfadin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Silmi hõlmavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8) võivad mõjutada nägemist. Kui nägemine on häirunud, ei tohi patsient juhtida autot ega käsitseda masinaid enne kõrvaltoime taandumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Nitisinooni toime seisneb türosiini tasemete suurendamises kõigil nitisinooniga ravitavatel patsientidel. Seetõttu esineb sageli silmadega seotud kõrvaltoimeid, nagu konjunktiviit, sarvkestahägusus, keratiit, fotofobia ja silmavalu, mis tulenevad türosiini taseme suurenemisest. Teiste sagedaste kõrvaltoimete hulka kuuluvad trombotsütoopenia, leukopeenia ja granulotsütoopenia. Aeg-ajalt võib esineda eksfoliatiivset dermatiiti.

Kõrvaltoimed tabelina

MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi allpool loetletud kõrvaltoimed põhinevad kliinilisest uuringust ja turuletulekujärgsest kasutusest saadud andmetel. Esinemissagedust määratletakse kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütoopenia, leukopeenia, granulotsütoopenia
	Aeg-ajalt	Leukotsütoos
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit, sarvkestahägusus, keratiit, fotofobia, silmavalu
	Aeg-ajalt	Blefariit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Eksfoliatiivne dermatiit, erütematoosne lööve, pruritus
Uuringud	Väga sage	Türosiini tasemete tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi nitisinooniga põhjustab türosiini tasemete tõusu. Türosiini taseme tõusu on seostatud silmade kõrvaltoimete, nt sarvkestahägusus ja hüperkeratootilised lesioonid. Seda tüüpi türosineemiaga seotud toksilisust peaks vähendama türosiini ja fenüülalaniini sisalduse piiramine toidus, mis aitab türosiini tasemeid langetada (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes oli granulotsütoopenia harva raske ($< 0,5 \times 10^9/l$) ning ei olnud seotud infektsioonidega. MedDRA organsüsteemi vere ja lümfisüsteemi häirete klassi kuuluvad kõrvaltoimed taandusid edasise nitisinoonravi jooksul.

Lapsed

Ohutusprofiil põhineb peamiselt lastel, kuna nitisinoonravi tuleb alustada kohe, kui 1. tüüpi pärilik türosineemia (HT-1) diagnoositakse. Kliinilisest uuringust saadud andmed ja turuletulekujärgsed andmed ei viita sellele, et ohutusprofiil on laste erinevates alamrühmades erinev või et see erineb ohutusprofiilist täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Juhuslikult sissevõetud nitisinoon põhjustab türosiini taseme tõusu isikul, kes on tavalisel toidul ilma türosiini ja fenüülalaniini piiramiseta. Kõrgenenud türosiini kontsentratsiooni organismis on seostatud silma, naha ja närvisüsteemi kahjustustega. Türosiini ja fenüülalaniini piiramine toidus peaks

vähendama selle türosineemia tüübiga seostatavat toksilisust. Üleannustamise spetsiifilise ravi kohta informatsioon puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16A X04.

Toimemehhanism

Päriliku türosineemia 1. tüübi (HT-1) biokeemiline olemus seisneb fumarüülatsetoatsaadi hüdrolyaasi puudulikkuses, mis on türosiini kataboolse raja viimane ensüüm. Nitisiinon on 4-hüdroksüfenüülpüruvaadi dioksügenaasi inhibiitor; see ensüüm eelneb türosiini kataboolsel rajal fumarüülatsetoatsaadi hüdrolyaasile. Tänu normaalse katabolismi inhibeerimisele HT-1'ga patsientidel hoiab nitisiinon ära toksiliste vaheühendite, maleüülatsetoatsaadi ja fumarüülatsetoatsaadi akumulatsioon. HT-1'ga patsientidel tekivad nendest vaheühenditest toksilised metaboliidid suktsinüülatsetooni ja suktsinüülatsetoatsaati. Suktsinüülatsetooni inhibeerib porfüriini sünteesi rada, tuues kaasa 5-aminolevulinaadi akumulatsioon.

Farmakodünaamilised toimed

Ravi nitisiinoniga normaliseerib porfüriini metabolismi, nii et erütrotsütaarse porfobilinogeeni sünteesi aktiivsus ja uriini 5-aminolevulinaat muutuvad normaalseks, suktsinüülatsetooni eritumine uriinis väheneb, plasma türosiini kontsentratsioon suureneb ning fenoolhapete eritumine uriinis kasvab. Kliinilise uuringuga saadud andmed viitavad, et esimesel ravinädalal normaliseerus uriini suktsinüülatsetooni sisaldus enam kui 90% patsientidest. Kui nitisiinoni annus on õigesti määratud, siis ei ole suktsinüülatsetooni uriinis või plasmas tuvastatav.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline uuring oli avatud ja kontrollrühmata. Uuringu jooksul annustati ravimit sagedusega kaks korda ööpäevas. Elulemuse tõenäosus pärast 2, 4 ja 6 aastat kestnud nitisiinonravi on kokku võetud allolevas tabelis.

Uuring NTBC (N = 250)			
Vanus ravi alguses	2 aastat	4 aastat	6 aastat
≤ 2 kuud	93%	93%	93%
≤ 6 kuud	93%	93%	93%
> 6 kuud	96%	95%	95%
Üldine	94%	94%	94%

Andmed varasemast uuringust, mida kasutati ajalooliste võrdlusandmetena (van Spronsen et al., 1994), viitasid järgmisele elulemuse tõenäosusele.

Vanus sümptomite ilmnemisel	1 aasta	2 aastat
< 2 kuud	38%	29%
> 2...6 kuud	74%	74%
> 6 kuud	96%	96%

Samuti leiti, et nitisiinonravi vähendab hepatotsellulaarse kartsinoomi (*hepatocellular carcinoma*, HCC) ohtu, võrreldes ajalooliste võrdlusandmetega, kus ravis kasutati ainult toitumispiiranguid. Hepatotsellulaarse kartsinoomi tekke ohtu vähendab veelgi ravi varane alustamine.

HCC mittekordumise tõenäosus pärast 2, 4 ja 6 aastat kestnud nitisiinonravi patsientidel vanuses 24 kuud või nooremad (ravi alguses) ja vanuses üle 24 kuu (ravi alguses) on toodud järgmises tabelis.

Uuring NTBC (N = 250)							
	Patsientide arv (ajapunktis)				HCC puudumise tõenäosus (95% usaldusvahemik) (ajapunktis)		
	Algus	2 aastat	4 aastat	6 aastat	2 aastat	4 aastat	6 aastat
Kõik patsiendid	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Vanus alguses: ≤ 24 kuud	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Vanus alguses: > 24 kuud	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

HT-1 patsientidel läbi viidud rahvusvahelises uuringus, kus uuriti ainult dieedipiirangutega ravimist, tuvastati, et HCC diagnoositi 18% kõigist patsientidest vanuses 2 aastat ja vanemad.

19 HT-1-ga patsiendil tehti uuring üks kord ööpäevas annustamise farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas. Üks ja kaks korda ööpäevas manustamise raviskeemide vahel ei tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevuse kõrvaltoimetes ega muudes ohutushindamistes. Tuvastatavat suksiniülatsetooni sisaldust ei täheldatud üks kord ööpäevas manustamisega raviperioodi lõpus mitte ühelgi patsiendil. Uuring viitab võimalusele, et manustamine üks kord ööpäevas on ohutu ja efektiivne patsientide kõigis vanuserühmades. Andmed on aga piiratud, kuna neid koguti ainult < 20 kg kaaluvatelt patsientidelt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Puuduvad formaalsed imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise uuringud nitisinooniga. 10 terve meessoost vabatahtliku uurimisel, kellele manustati kapslites ühekordne annus nitisinooni (1 mg/kehakaalu kilogrammi kohta), oli nitisinooni keskmine poolväärtusaeg plasmas 54 tundi (vahemik 39 kuni 86 tundi). Populatsiooni farmakokineetiline analüüs on teostatud 207 HT-1 patsiendi põhjal. Kliirensi ja poolväärtusaja näitajateks saadi vastavalt 0,0956 l/kehakaalu kilogrammi kohta päevas ning 52,1 tundi.

In vitro uuringud, milles kasutati inimese maksa mikrosoome ja cDNA P450 ensüüme, on näidanud CYP 3A4 vahendusel toimuvat piiratud metabolismi.

Kliiniline koostoimeuuring 80 mg nitisinooniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes näitas, et nitisinoon põhjustas CYP 2C9 substraadi tolbutamiidi AUC_{∞} 2,3-kordse suurenemise, mis näitab CYP 2C9 mõõdukat inhibeerimist. Nitisinoon põhjustas kloorsoksasooni AUC_{∞} ligikaudu 30%-lise vähenemise, mis näitab CYP 2E1 nõrka indutseerimist. Nitisinoon ei inhibeerinud CYP 2D6, sest nitisinooni manustamine ei mõjutanud metoprolooli AUC_{∞} -d. Furosemiidi AUC_{∞} suurenes 1,7 korda, mis näitab OAT1/OAT3 nõrka inhibeerimist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

In vitro uuringute põhjal ei ole põhjust eeldada, et nitisinoon inhibeerib CYP 1A2, 2C19 või 3A4 vahendusel toimuvat metabolismi või indutseerib CYP 1A2, 2B6 või 3A4/5. Ei ole põhjust eeldada, et nitisinooni inhibeerib P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP, *breast cancer resistance protein*) või orgaanilise katioonide transporteri (OCT2, *organic cation transporter*) vahendusel toimuvat transporti. Ei ole põhjust eeldada, et kliinilistes tingimustes saavutatud nitisinooni plasmakontsentratsioonid inhibeerivad OATP1B1, OATP1B3 vahendusel toimuvat transporti.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel ja küülikutel on kliiniliselt kasutatavates annustes näidatud embrüofetaalset toksilisust. Küülikutel kutsus nitisinoon esile annussõltuvaid vääringuid (nabasong ja gastroskiis) alates doosist,

mis oli 2,5 korda suurem kui maksimaalne inimese soovitatav päevaannus (2 mg/kehakaalu kilogrammi kohta päevas).

Hiirte pre- ja postnataalse arengu uuringus leiti statistiliselt poegade elulemuse ja kasvu oluline vähenemine võõrutusperioodil, kui ekspositsiooni tase oli vastavalt 125- ja 25 korda suurem kui maksimaalne soovitatav annuse inimesel; negatiivset toimet poegade elulemusele täheldati alates annusest 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta päevas. Rottidel vähendas ekspositsioon emapiima kaudu poegade kehakaalu ning tekitas sarvkesta lesioone.

In vitro uuringud ei näidanud mutageenset toimet, küll aga nõrka klastogeenset toimet. Tõendeid genotoksilisusest *in vivo* ei leitud (hiire mikrotooma test ja hiire maksa mitteplaantilise DNA-sünteesi test). Transgeensetel hiirtel (TgrasH2) tehtud 26-nädalat kestnud uuringus ei olnud nitisiinooon kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

eelželatineeritud (maisi)tärklis

Kapsli kest

želatiin

titaandioksiid (E 171)

Trükitint

must raudoksiid (E 172),

šellak,

propüleenglükool

ammooniumhüdrokksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kõlblikkusaja vältel võib patsient hoida kapsleid kuni 2 kuu (2 mg kapsleid) või 3 kuu (5 mg, 10 mg ja 20 mg kapsleid) jooksul temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenpudel, millel on väikese tihedusega polüetüleenist turvakork; pudel sisaldab 60 kapslit.

Üks pakend sisaldab 1 pudelit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. jaanuar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orfadin 4 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 4 mg nitisinooni.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks ml sisaldab:

naatriumi 0,7 mg (0,03 mmol)

glütserooli 500 mg

naatriumbensoaati 1 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge ja veidi viskoosne läbipaistmatu suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kinnitatud diagnoosiga 1. tüüpi päriliku türosineemiaga (HT-1) täiskasvanute ja igas vanuserühmas laste ravi kombinatsioonis türosiini ja fenüülalaniini piiramisega dieedis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi nitisinooniga peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi HT-1 patsientide ravimisel.

Annustamine

Kõigi haiguse genotüüpide ravi tuleb alustada nii varakult kui võimalik, et suurendada üldist elulemust ning vältida tüsistusi nagu maksapuudulikkus, maksavähk või neeruhaigused. Lisaks ravile nitisinooniga tuleb piirata fenüülalaniini ja türosiini sisaldust dieedis ning pidevalt kontrollida plasma aminohapete sisaldust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Soovitav ööpäevane algannus lastel ja täiskasvanutel on 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta suukaudselt. Nitisinooni annust tuleb kohandada individuaalselt. Soovitav on manustada üks annus ööpäevas. Kuna patsientidel kehakaaluga < 20 kg on andmed piiratud, on selles patsientide rühmas soovitatav jagada ööpäevane koguannus kahe manustamiskorra vahel.

Annuse reguleerimine

Regulaarse kontrolli käigus tuleb jälgida suksinüülatsetooni sisaldust uriinis, maksafunktsiooni teste ning alfafetoproteiinide taset (vt lõik 4.4). Kui suksinüülatsetoon on uriinis ikkagi leitav kuu aega pärast nitisinooni ravi alustamist, tuleb nitisinooni annust suurendada 1,5 mg/ kehakaalu kilogrammi kohta päevas. Kõigi biokeemiliste näitajate analüüsi põhjal võib osutada vajalikuks ka annus 2 mg/kehakaalu kilogrammi kohta päevas. Seda annust tuleb lugeda kõigi patsientide puhul maksimaalseks annuseks.

Kui biokeemiline reaktsioon ravimile on rahuldav, tuleb annust reguleerida üksnes vastavalt kehakaalu suurenemisele.

Ent lisaks ülal nimetatud testidele võib ravi alguses, üleviimisel kaks korda ööpäevas manustamiselt üks kord ööpäevas manustamisele või seisundi halvenemisel, osutada vajalikuks jälgida täpsemalt ka teisi biokeemilisi näitajaid (s.t plasma suksiniüülsetoon, uriini 5-aminolevulinaat (ALA) ja erütrotsütaarse porfobilinogeeni (PBG) süntaasi aktiivsus).

Eripopulatsioonid

Puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused eakatele patsientidele või neeru- või maksa-puudulikkusega patsientidele.

Lapsed

Soovitav annus milligrammides kehakaalu kilogrammi kohta on lastel sama mis täiskasvanutel. Kuna patsientidel kehakaaluga < 20 kg on andmed piiratud, on selles patsientide rühmas soovitatav jagada ööpäevane koguannus kahe manustamiskorra vahel.

Manustamisviis

Suspensiooni manustatakse lahjendamata kujul patsiendi suhu suusüstlaga. Pakendis on 1 ml, 3 ml ja 5 ml suusüstlad annuse mõõtmiseks ml-tes määratud annustamisviisi järgi. Suusüstlad on gradueeritud vastavalt 0,01 ml, 0,1 ml ja 0,2 ml vahedega. Allolevas tabelis on toodud kolmes suuruses suusüstalde annuste ümberarvutused (mg/ml).

Annuse teisendamise tabelid vastavalt suusüstla kolmele suurusele.

1 ml suusüstal (0,01 ml graduaatsioon)	Orfadini annus		3 ml suusüstal (0,1 ml graduaatsioon)	Orfadini annus		5 ml suusüstal (0,2 ml graduaatsioon)	Orfadini annus	
	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			

Oluline teave kasutusjuhiste kohta

Ravimit tuleb enne kasutamist uuesti segada, seda hoogsalt loksutades. Enne uuesti segamist võib ravim välja näha kui tahke, veidi opalestseeruva supernatandiga sade. Annus tuleb süstlasse tõmmata ja manustada kohe pärast uuesti segamist.

Täpse annuse tagamiseks on äärmiselt oluline hoolikalt jälgida lõigus 6.6 toodud annuse ettevalmistamise ja manustamise juhiseid.

Tervishoiutöötaja peab patsiendile või hooldajale õpetama, kuidas suusüstlaid kasutada, veendumaks, et manustatakse õige kogus ravimit ning et ravimikogus on määratud milliliitrites.

Orfadin on saadaval ka 2 mg, 5 mg 10 mg ja 20 mg kapslitena, juhul kui seda peetakse patsiendile sobivamaks.

Suukaudset suspensiooni on soovitatav võtta koos toiduga, vt lõik 4.5.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Suusüstlale ei tohi kinnitada nõelu, intravenoosseid voolikuid ega muid parenteraalse toitmise seadmeid. Orfadin on ainult suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Nitisinooni võtavad emad ei tohi imetada (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Plasma türosiinisalduse jälgimine

Enne ravi alustamist nitisinooniga ja seejärel regulaarselt (vähemalt üks kord aastas) on soovitatav teostada patsiendi silmade läbivaatus pilulambiga. Patsient, kellel ilmnevad nitisinoon-ravi käigus nägemishäired, tuleks viivitamatult saata silmaarsti juurde läbivaatusele. Tuleb tagada, et patsient järgiks oma toitumisrežiimi, ning mõõta plasma türosiini kontsentratsioon. Kui plasma türosiini tase ületab 500 mikromooli/l, tuleb veelgi piirata türosiini ja fenüülalaniini sisaldust toidus. Plasma türosiini kontsentratsiooni alandamiseks ei ole soovitatav vähendada nitisinooni annust või ravi katkestada, sest metaboolne puudulikkus võib halvendada patsiendi kliinilist seisundit.

Maksa jälgimine

Maksafunktsiooni tuleb jälgida regulaarselt maksafunktsiooni testide ja maksa piltagnostika abil. Samuti soovatakse jälgida seerumi alfafetoproteiini kontsentratsiooni. Seerumi alfafetoproteiini kontsentratsiooni tõus võib olla märk ravi sobimatuses. Patsientide puhul, kelle alfafetoproteiini kontsentratsioon on suurenenud või kelle maksas on märke sõlmedest, tuleb alati uurida pahaloomulise protsessi esinemist maksas.

Vereliistakute ja valgete vereliblede (WBC) jälgimine.

Soovitatav on regulaarselt kontrollida vereliistakute ja valgete vereliblede arvu, kuna kliinilise hindamise käigus täheldati mõnel juhul pöörduva trombotsütoopenia ja leukopeenia esinemist.

Kontrollvisiitidel tuleb käia iga 6 kuu tagant; kõrvaltoimete korral on soovitatav lühem visiitidevaheline intervall.

Samaaegne kasutamine teiste ravimitega

Nitisinoon on mõõdukas CYP 2C9 inhibiitor. Seetõttu võivad nitisinooniga ravi tagajärjel suureneda samaaegselt manustatud, peamiselt CYP 2C9 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioonid. Hoolikalt tuleb jälgida nitisinooniga ravitavaid patsiente, keda ravitakse samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga, CYP 2C9 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega, nt varfariin ja fenütoiin. Nende samaaegselt manustatavate ravimite annuseid võib olla vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Glütserool

Üks ml sisaldab 500 mg. 20 ml või suurem suukaudse suspensiooni annus (10 g glütserooli) võib põhjustada peavalu, seedehäireid ja kõhulahtisust.

Naatrium

Üks ml sisaldab 0,7 mg (0,03 mmol).

Naatribensoaat

Üks ml sisaldab 1 mg. Albumiinist väljatõrjutuse tulemusel (tingitud bensoehappest ja selle sooladest) tõusev bilirubiini sisaldus võib süvendada ikterust enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel ning viia kernikteruse (konjugeerimata bilirubiini ladestumine ajukudedesse) tekkeni. Seetõttu on äärmiselt oluline hoolikalt jälgida vastsündinud patsientide bilirubiini sisaldust plasmas. Enne ravi alustamist tuleb määrata bilirubiinisaldus: bilirubiini plasmasisalduse märkimisväärse tõusu korral, seda eriti enneaegsetel patsientidel, kellel esinevad riskitegurid nagu atsidoos ja madal albumiinisaldus, tuleb Orfadini kapsli asjakohaselt määratud portsjoni kasutamist kaaluda suukaudse suspensiooni asemel alles siis, kui konjugeerimata bilirubiini sisaldus plasmas on normaliseerunud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro metaboliseerub nitisinoon CYP 3A4 abil ning seetõttu võib vajalikuks osutuda annuse reguleerimine, kui nitisinooni manustatakse samaaegselt selle ensüümi inhibiitorite või indutseerijatega.

Kliiniline koostoimeuuring 80 mg nitisinooniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes näitas, et nitisinoon on CYP 2C9 mõõdukas inhibiitor (tolbutamiidi kontsentratsioonikõvera alune pindala (*area under curve*, AUC) suurenes 2,3 korda), mistõttu võivad nitisinooniga ravi tagajärjel suureneda samaaegselt manustatud, peamiselt CYP 2C9 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioonid (vt lõik 4.4).

Nitisinoon on CYP 2E1 nõrk indutseerija (kloorsoksasooni AUC vähenes 30%) ja orgaaniliste anioonide transporterite OAT1 ja OAT3 nõrk inhibiitor (furosemiidi AUC suurenes 1,7 korda), samas ei inhibeerinud nitisinoon ensüümi CYP 2D6 (vt lõik 5.2).

Toit ei mõjuta nitisinooni suukaudse suspensiooni biosaadavust, kuid nitisinooni ja toidu koos manustamisel väheneb imendumiskiirus ning sellega kaasneb seerumi kontsentratsiooni väiksem kõikumine annustamisintervalli raames. Seetõttu on soovitatav võtta suukaudset suspensiooni koos toiduga (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nitisinooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Orfadini ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi nitisinooniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas nitisinoon eritub rinnapiima. Loomkatsetes on selgunud emapiimas leiduva nitisinooni põhjustatud sünnijärgsed kõrvaltoimed. Nitisinooni võtavad emad ei tohi last rinnaga toita, sest lapse tervise kahjustumine rinnapiimas leiduva nitisinooni tõttu ei ole välistatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus

Andmed nitisinooni mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Orfadin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Silmi hõlmavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8) võivad mõjutada nägemist. Kui nägemine on häirunud, ei tohi patsient juhtida autot ega käsitseda masinaid enne kõrvaltoime taandumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Nitisinooni toime seisneb türosiini tasemete suurendamises kõigil nitisinooniga ravitavatel patsientidel. Seetõttu esineb sageli silmadega seotud kõrvaltoimeid, nagu konjunktiviit, sarvkestahägusus, keratiit, fotofobia ja silmavalu, mis tulenevad türosiini taseme suurenemisest. Teiste sagedaste kõrvaltoimete hulka kuuluvad trombotsütoopenia, leukopeenia ja granulotsütoopenia. Aeg-ajalt võib esineda eksfoliativset dermatiiti.

Kõrvaltoimed tabelina

MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi allpool loetletud kõrvaltoimed põhinevad kliinilisest uuringust ja turuletulekujärgsest kasutusest saadud andmetel. Esinemissagedust määratletakse kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütoopenia, leukopeenia, granulotsütoopenia
	Aeg-ajalt	Leukotsütoos
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit, sarvkestahägusus, keratiit, fotofobia, silmavalu
	Aeg-ajalt	Blefariit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Eksfoliativne dermatiit, erütematoosne lööve, pruritus
Uuringud	Väga sage	Türosiini tasemete tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi nitisinooniga põhjustab türosiini tasemete tõusu. Türosiini taseme tõusu on seostatud silmade kõrvaltoimete, nt sarvkestahägusus ja hüperkeratootilised lesioonid. Seda tüüpi türosineemiaga seotud toksilisust peaks vähendama türosiini ja fenüülalaniini sisalduse piiramine toidus, mis aitab türosiini tasemeid langetada (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes oli granulotsütoopenia harva raske ($< 0,5 \times 10^9/l$) ning ei olnud seotud infektsioonidega. MedDRA organsüsteemi vere ja lümfisüsteemi häirete klassi kuuluvad kõrvaltoimed taandusid edasise nitisinoonravi jooksul.

Lapsed

Ohutusprofiil põhineb peamiselt lastel, kuna nitisinoonravi tuleb alustada kohe, kui 1. tüüpi pärilik türosineemia (HT-1) diagnoositakse. Kliinilisest uuringust saadud andmed ja turuletulekujärgsed andmed ei viita sellele, et ohutusprofiil on laste erinevates alamrühmades erinev või et see erineb ohutusprofiilist täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Juhuslikult sissevõetud nitisinoon põhjustab türosiini taseme tõusu isikul, kes on tavalisel toidul ilma türosiini ja fenüülalaniini piiramiseta. Kõrgenenud türosiini kontsentratsiooni organismis on seostatud silma, naha ja närvisüsteemi kahjustustega. Türosiini ja fenüülalaniini piiramine toidus peaks

vähendama selle türosineemia tüübiga seostatavat toksilisust. Üleannustamise spetsiifilise ravi kohta informatsioon puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16A X04.

Toimemehhanism

Päriliku türosineemia 1. tüübi (HT-1) biokeemiline olemus seisneb fumarüülsetoatsetaadi hüdrolyaasi puudulikkuses, mis on türosiini kataboolse raja viimane ensüüm. Nitisiinon on 4-hüdroksüfenüülpüruvaadi dioksügenaasi inhibiitor; see ensüüm eelneb türosiini kataboolsel rajal fumarüülsetoatsetaadi hüdrolyaasile. Tänu normaalse katabolismi inhibeerimisele HT-1'ga patsientidel hoiab nitisiinon ära toksiliste vaheühendite, maleüülsetoatsetaadi ja fumarüülsetotatsetaadi akumulereumise. HT-1'ga patsientidel tekivad nendest vaheühenditest toksilised metaboliidid suktsinüülsetoon ja suktsinüülsetoatsetaat. Suktsinüülsetoon inhibeerib porfüriini sünteesi rada, tuues kaasa 5-aminolevulinaadi akumulereumise.

Farmakodünaamilised toimed

Ravi nitisiinoniga normaliseerib porfüriini metabolismi, nii et erütrotsütaarse porfobilinogeeni sünteesi aktiivsus ja uriini 5-aminolevulinaat muutuvad normaalseks, suktsinüülsetooni eritumine uriinis väheneb, plasma türosiini kontsentratsioon suureneb ning fenoolhapete eritumine uriinis kasvab. Kliinilise uuringuga saadud andmed viitavad, et esimesel ravinädalal normaliseerus uriini suktsinüülsetooni sisaldus enam kui 90% patsientidest. Kui nitisiinoni annus on õigesti määratud, siis ei ole suktsinüülsetoon uriinis või plasmas tuvastatav.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline uuring oli avatud ja kontrollrühmata. Uuringu jooksul annustati ravimit sagedusega kaks korda ööpäevas. Elulemuse tõenäosus pärast 2, 4 ja 6 aastat kestnud nitisiinonravi on kokku võetud allolevas tabelis.

Uuring NTBC (N = 250)			
Vanus ravi alguses	2 aastat	4 aastat	6 aastat
≤ 2 kuud	93%	93%	93%
≤ 6 kuud	93%	93%	93%
> 6 kuud	96%	95%	95%
Üldine	94%	94%	94%

Andmed varasemast uuringust, mida kasutati ajalooliste võrdlusandmetena (van Spronsen et al., 1994), viitasid järgmisele elulemuse tõenäosusele.

Vanus sümptomite ilmnemisel	1 aasta	2 aastat
< 2 kuud	38%	29%
> 2...6 kuud	74%	74%
> 6 kuud	96%	96%

Samuti leiti, et nitisiinonravi vähendab hepatotsellulaarse kartsinoomi (*hepatocellular carcinoma*, HCC) ohtu, võrreldes ajalooliste võrdlusandmetega, kus ravis kasutati ainult toitumispiiranguid. Hepatotsellulaarse kartsinoomi tekke ohtu vähendab veelgi ravi varane alustamine.

HCC mittekordumise tõenäosus pärast 2, 4 ja 6 aastat kestnud nitisiinravi patsientidel vanuses 24 kuud või nooremad (ravi alguses) ja vanuses üle 24 kuu (ravi alguses) on toodud järgmises tabelis.

Uuring NTBC (N = 250)							
	Patsientide arv (ajapunktis)				HCC puudumise tõenäosus (95% usaldusvahemik) (ajapunktis)		
	Algus	2 aastat	4 aastat	6 aastat	2 aastat	4 aastat	6 aastat
Kõik patsiendid	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Vanus alguses: ≤ 24 kuud	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Vanus alguses: > 24 kuud	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

HT-1 patsientidel läbi viidud rahvusvahelises uuringus, kus uuriti ainult dieedipiirangutega ravimist, tuvastati, et HCC diagnoositi 18% kõigist patsientidest vanuses 2 aastat ja vanemad.

19 HT-1-ga patsiendil tehti uuring üks kord ööpäevas annustamise farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas. Üks ja kaks korda ööpäevas manustamise raviskeemide vahel ei tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevuse kõrvaltoimetes ega muudes ohutushindamistes. Tuvastatavat suksiniüülatsetooni sisaldust ei täheldatud üks kord ööpäevas manustamisega raviperioodi lõpus mitte ühelgi patsiendil. Uuring viitab võimalusele, et manustamine üks kord ööpäevas on ohutu ja efektiivne patsientide kõigis vanuserühmades. Andmed on aga piiratud, kuna neid koguti ainult < 20 kg kaaluvatelt patsientidelt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Puuduvad formaalsed imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise uuringud nitisiiniga. 10 terve meessoost vabatahtliku uurimisel, kellele manustati kapslites ühekordne annus nitisiin (1 mg/kehakaalu kilogrammi kohta), oli nitisiinoni keskmine poolväärtusaeg plasmas 54 tundi (vahemik 39 kuni 86 tundi). Populatsiooni farmakokineetiline analüüs on teostatud 207 HT-1 patsiendi põhjal. Kliirensi ja poolväärtusaja näitajateks saadi vastavalt 0,0956 l/kehakaalu kilogrammi kohta päevas ning 52,1 tundi.

In vitro uuringud, milles kasutati inimese maksa mikrosoome ja cDNA P450 ensüüme, on näidanud CYP 3A4 vahendusel toimuvat piiratud metabolismi.

Kliiniline koostoimeuuring 80 mg nitisiiniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes näitas, et nitisiin põhjustas CYP 2C9 substraadi tolbutamiidi AUC_{∞} 2,3-kordse suurenemise, mis näitab CYP 2C9 mõõdukat inhibeerimist. Nitisiin põhjustas klooroksasooni AUC_{∞} ligikaudu 30%-lise vähenemise, mis näitab CYP 2E1 nõrka indutseerimist. Nitisiin ei inhibeerib CYP 2D6, sest nitisiinoni manustamine ei mõjutanud metoprololi AUC_{∞} -d. Furosemiidi AUC_{∞} suurenes 1,7 korda, mis näitab OAT1/OAT3 nõrka inhibeerimist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

In vitro uuringute põhjal ei ole põhjust eeldada, et nitisiin inhibeerib CYP 1A2, 2C19 või 3A4 vahendusel toimuvat metabolismi või indutseerib CYP 1A2, 2B6 või 3A4/5. Ei ole põhjust eeldada, et nitisiinoni inhibeerib P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP, *breast cancer resistance protein*) või orgaanilise katioonide transporteri (OCT2, *organic cation transporter*) vahendusel toimuvat transporti. Ei ole põhjust eeldada, et kliinilistes tingimustes saavutatud nitisiinoni plasmakontsentratsioonid inhibeerivad OATP1B1, OATP1B3 vahendusel toimuvat transporti.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel ja küülikutel on kliiniliselt kasutatavates annustes näidatud embrüofetaalset toksilisust. Küülikutel kutsus nitisiinoo esile annussõltuvaid väärarenguid (nabasong ja gastroskiis) alates doosist, mis oli 2,5 korda suurem kui maksimaalne inimese soovitatav päevaannus (2 mg/kehakaalu kilogrammi kohta päevas).

Hiirte pre- ja postnataalse arengu uuringus leiti statistiliselt poegade elulemuse ja kasvu oluline vähenemine võõrutusperioodil, kui ekspositsiooni tase oli vastavalt 125- ja 25 korda suurem kui maksimaalne soovitatav annuse inimesel; negatiivset toimet poegade elulemusele täheldati alates annusest 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta päevas. Rottidel vähendas ekspositsioon emapiima kaudu poegade kehakaalu ning tekitas sarvkesta lesioone.

In vitro uuringud ei näidanud mutageenset toimet, küll aga nõrka klastogeenset toimet. Tõendeid genotoksilisusest *in vivo* ei leitud (hiire mikrotooma test ja hiire maksa mitteplaaniilise DNA-sünteesi test). Transgeensetel hiirtel (TgrasH2) tehtud 26-nädalat kestnud uuringus ei olnud nitisiinoo kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüülmetüülselluloos
Glütserool
Polüisorbaat 80
Naatriumbensoaat (E211)
Sidrunhappemonohüdraat
Naatriumtsitraat
Maasikaaroomiaine (kunstlik)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist on ravimi valmislahuse stabiilsus kuni 2 kuud temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida püstises asendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml pruun klaaspudel (III tüüpi), millel on tihendi ja avamisvastase ribaga valge lastekindel keeratav HDPE kork. Iga pudel sisaldab 90 ml suukaudset suspensiooni.

Karbis on üks pudel, üks LDPE pudeliadapter ja 3 polüpropüleenist (PP) suusüstalt (1 ml, 3 ml ja 5 ml).

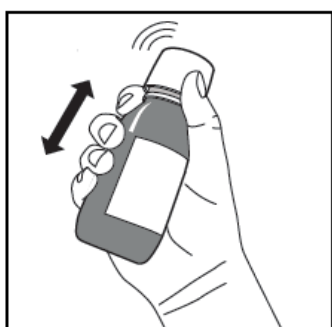
6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimit tuleb enne kasutamist segada, seda hoogsalt loksutades. Enne uuesti segamist võib ravim välja näha kui tahke, veidi opalestseeruva supernatandiga sade. Annus tuleb süstlasse tõmmata ja manustada kohe pärast uuesti segamist. Täpse annuse tagamiseks on äärmiselt oluline hoolikalt jälgida alltoodud annuse ettevalmistamise ja manustamise juhiseid.

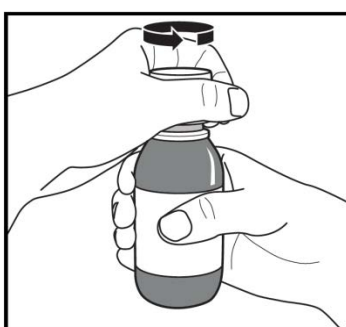
Määratud annuse täpseks mõõtmiseks on karbis kolm suusüstalt (1 ml, 3 ml ja 5 ml). Tervishoiutöötaja peaks patsiendile või hooldajale õpetama, kuidas suusüstlaid kasutada, veendumaks, et manustatakse õige kogus ravimit.

Uue ravimipudeli ettevalmistamine ravimi esmakordsel kasutamisel:

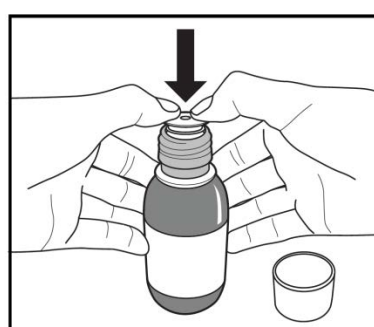
Enne esimese annuse manustamist tuleb pudelit jõuliselt raputada, kuna osakesed moodustavad ravimi pikaajalisel hoiustamisel pudeli põhja tahke tüki.



Joonis A.



Joonis B.



Joonis C.

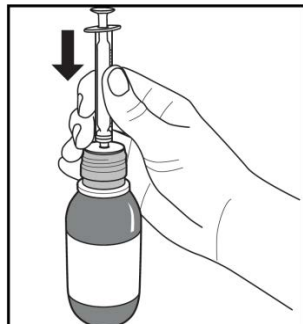
1. Pudelit tuleb külmkapist välja võtta ja märkida pudeli etiketile kuupäev, mil pudel külmkapist välja võetakse.
2. Pudelit tuleb kõvasti raputada **vähemalt 20 sekundit**, kuni pudeli põhjas olev tahke sade on täielikult lahustunud (joonis A).
3. Lastekindel keeratav kork tuleb eemaldada, lükates seda tugevalt alla ja keerates vastupäeva (joonis B).
4. Avatud pudel tuleb püstises asendis lauale asetada ning plastadapter tugevalt nii sügavale pudelikaela sisse suruda kui võimalik (joonis C) ja pudel lastekindla keeratava korgiga sulgeda.

Annustamiseks vt lõigus „Ravimiannuse ettevalmistamine” esitatud juhiseid

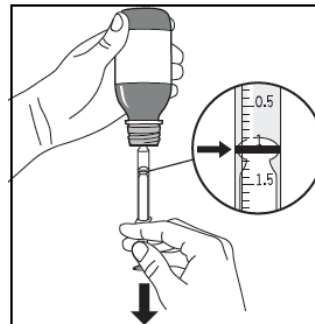
Ravimiannuse ettevalmistamine



Joonis D.



Joonis E.



Joonis F.

1. Pudelit tuleb kõvasti raputada **vähemalt 5 sekundit** (joonis D).
2. Kohe pärast selle raputamist tuleb pudel avada, eemaldades lastekindla keeratava korgi.
3. Suusüstla sees olev kolb tuleb täiesti alla lükata.

4. Pudelit tuleb hoida püstises asendis ja suusüstal kindlalt pudeli peal asuvasse adapteri avasse sisestada (joonis E).
5. Pudel tuleb ettevaatlikult tagurpidi pöörata, nii et suusüstal jääks oma kohale (joonis F).
6. Määratud annuse (ml) süstlasse võtmiseks tuleb kolbi **aeglaselt** alla lükata, kuni musta rõnga ülemine serv on täpselt annuse tähisega kohakuti (joonis F). Kui täidetud suusüstlas on õhumulle, tuleb kolb uuesti üles lükata, kuni õhumullid kaovad. Seejärel tuleb kolb uuesti alla tõmmata, kuni musta rõnga ülemine serv on täpselt annuse tähisega kohakuti.
7. Pudel tuleb uuesti püstisesse asendisse pöörata. Suusüstal tuleb pudelist eemaldada, keerates seda ettevaatlikult pudelist välja.
8. Annus tuleb kohe suhu manustada (ilma lahjendamata), et see suusüstlas tükki ei läheks. Suusüstal tuleb tühjendada **aeglaselt**, võimaldades patsiendil suspensiooni neelata. Ravimi kiire pritsimine võib põhjustada lämbumist.
9. Lastekindel keeratav kork tuleb kohe pärast ravimi kasutamist pudelile tagasi panna. Pudeliadapterit ei tohi eemaldada.
10. Pudelit võib hoida temperatuuril mitte üle 25 °C või külmkapis.

Puhastamine

Suusüstal tuleb **kohe** veega puhastada. Silinder tuleb kolvist eraldada ja mõlemad veega üle loputada. Liigne vesi tuleb maha raputada ja koost lahti võetud suusüstal kuni järgmiseks annustamiskorraks kokkupanekuni kuivama jätta.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/303/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. jaanuar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

2 mg, 5 mg ja 10 mg kõvakapslid:

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

4 mg/ml suukaudne suspensioon:

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orfadin 2 mg kõvakapslid
Orfadin 5 mg kõvakapslid
Orfadin 10 mg kõvakapslid
Orfadin 20 mg kõvakapslid
Nitisiinon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 2 mg nitisiinoni
Üks kapsel sisaldab 5 mg nitisiinoni.
Üks kapsel sisaldab 10 mg nitisiinoni.
Üks kapsel sisaldab 20 mg nitisiinoni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Orfadin 2 mg kõvakapslid
Orfadin 5 mg kõvakapslid
Orfadin 10 mg kõvakapslid
Orfadin 20 mg kõvakapslid
Nitisiinon
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

5. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

2 mg: Hoida külmkapis. Ravimit võib hoida ühekordselt kuni 2 kuu jooksul temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

Külmikust väljavõtmise kuupäev:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Hoida külmkapis. Ravimit võib hoida ühekordselt kuni 3 kuu jooksul temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

Külmikust väljavõtmise kuupäev:

6. PARTII NUMBER

Lot

7. PAKENDI SISU ÜHIKUTE JÄRGI

60 kapslit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orfadin 4 mg/ml suukaudne suspensioon
Nitisinoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 4 mg nitisinooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
Üks 90 ml pudel, 1 pudeliadapter, 3 suusüstalt (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.
Ainult suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida püstises asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/303/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Orfadin 4 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orfadin 4 mg/ml suukaudne suspensioon
Nitisinoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 4 mg nitisinooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
90 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.
Ainult suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida püstises asendis.
Ravimit võib hoida ühekordselt kuni 2 kuu jooksul temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev:

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/303/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Orfadin 2 mg kõvakapslid
Orfadin 5 mg kõvakapslid
Orfadin 10 mg kõvakapslid
Orfadin 20 mg kõvakapslid
nitisinoon

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Orfadin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Orfadini võtmist
3. Kuidas Orfadini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orfadini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orfadin ja milleks seda kasutatakse

Orfadini toimeaine on nitisinoon. Selle ravimiga ravitakse täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuserühmas lastel harvaesinevat haigust, mille nimi on pärilik 1. tüüpi türosineemia.

Selle haiguse korral ei suuda teie keha täielikult lagundada aminohapet nimega türosiin (aminohapped on keha valkude „ehituskivid”), moodustades kahjulikke aineid. Need ained ladestuvad teie kehasse. Orfadin tõkestab türosiini lagundamist ja kahjulikud ained ei saa tekkida.

Selle ravimi võtmise ajal on vaja toituda spetsiaalse dieedi järgi, kuna türosiin jääb teie kehasse. Selles spetsiaalses dieedis on türosiini ja fenüülalaniini (teine aminohape) sisaldus madal.

2. Mida on vaja teada enne Orfadini võtmist

Ärge võtke Orfadini

- kui olete nitisinooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge toitke rinnaga, kui te võtate seda ravimit, vt lõiku „Rasedus ja imetamine“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Orfadini võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Oftalmoloog kontrollib teie silmi enne nitisinoonravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui teie silmad hakkavad punetama või ilmnevad mingid muud mõjud silmadele, võtke otsekohe ühendust arstiga silmade läbivaatuse korraldamiseks. Silmaprobleemid (vt lõik 4) võivad olla märgiks, et toidurežiimi ei kontrollitud piisava rangusega.

Raviperioodi ajal võetakse vereproove, et arst saaks kontrollida, kas ravi on sobiv, ning veenduda, et ei esine mingeid võimalikke kõrvaltoimeid, mis põhjustaks verehaigusi.

Regulaarsete ajavahemike tagant kontrollitakse teie maksa, sest see haigus avaldab mõju maksale.

Peate arsti juures kontrollis käima iga 6 kuu järel. Kõrvaltoimete esinemisel on soovitatav suurem jälgimissagedus.

Muud ravimid ja Orfadin

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Orfadin võib mõjutada muude ravimite toimet, nt:

- epilepsiaravimid (nt fenütoin);
- vere hüübimist pidurdavad ravimid (nt varfariin).

Orfadin koos toiduga

Kui te alustate ravi koos toiduga, on soovitatav, et te jätkaksite ravimi võtmist koos toiduga kogu ravikuuri ajal.

Rasedus ja imetamine

Selle ravimi ohutust rasedatel ja imetavatel naistel ei ole uuritud.

Kui teil on plaanis raseduda, konsulteerige oma arstiga. Kui olete rasedaks jäänud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke rinnaga, kui te võtate seda ravimit, vt lõiku „Ärge võtke Orfadini“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil siiski esinevad nägemist mõjutavad kõrvaltoimed, peate vältima auto juhtimist või masinatega töötamist, kuni teie nägemine on taastunud (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

3. Kuidas Orfadini võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi haigust (1. tüüpi pärilik türosineemia) põdevate patsientide ravimisel.

Soovitatav ööpäevane annus on 1 mg iga kehakaalu kilogrammi kohta manustatuna suukaudselt. Teie arst kohandab annuse teile individuaalselt.

Soovitatav on manustada üks annus ööpäevas. Kuna patsientidel kehakaaluga < 20 kg on andmed piiratud, on selles patsientide rühmas soovitatav jagada ööpäevane koguannus kahe manustamiskorra vahel.

Kui teil on kapslite neelamisega probleeme, võite kapslid avada ning lahustada pulbri vahetult enne võtmist väheses koguses vees või toitesegus.

Kui te võtate Orfadini rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud seda ravimit rohkem kui ette nähtud, peaksite võtma ühendust arsti või apteekriga nii ruttu kui võimalik.

Kui te unustate Orfadini võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Orfadini võtmise

Kui teile tundub, et ravim ei toimi õigesti, rääkige sellest oma arstile. Ärge muutke annust ega katkestage ravi ilma arstiga rääkimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate silmadega seotud kõrvaltoimeid, pidage koheselt nõu oma arstiga silmauuringu suhtes. Nitisiinonravi suurendab türosiini tasemeid veres, mis võib põhjustada silmadega seotud haigusnähte. Sagedased silmadega seotud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st), mille põhjuseks on türosiini taseme tõus, on silmapõletik (konjunktiviit), sarvkestahägusus ja -põletik (keratiit), valgustundlikkus (fotofoobia) ja silmavalu. Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime on silmalau põletik (blefariit) (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Teised sagedased kõrvaltoimed

- Vereliistakute ja valgete vereliblede arvu vähenemine (trombotsütopeenia ja leukopeenia), teatud valgete vereliblede vähesus (granulotsütopeenia).

Teised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- Valgete vereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos).
- Sügelus (pruritus), nahapõletik (eksfoliativne dermatiit), lööve.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Orfadini säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Ravimit võib hoida 2 kuu (2 mg kapsleid) või 3 kuu (5 mg, 10 mg ja 20 mg kapsleid) jooksul temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

Ärge unustage märkida pudelile kuupäeva, millal ravim on külmikust välja võetud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Orfadin sisaldab

- Toimeaine on nitisinoon.
Orfadin 2 mg: üks kapsel sisaldab 2 mg nitisinooni.
Orfadin 5 mg: üks kapsel sisaldab 5 mg nitisinooni.
Orfadin 10 mg: üks kapsel sisaldab 10 mg nitisinooni.
Orfadin 20 mg: üks kapsel sisaldab 20 mg nitisinooni.
- Teised koostisosad on
Kapsli sisu:
eelželatineeritud tärklis (maisi)
Kapsli kest:
želatiin
titaandioksiid (E 171)
Trükitint:
raudoksiid (E 172)
šellak
propüleenglükool
ammooniumhüdrokksiid

Kuidas Orfadin välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapslid on valged, läbipaistmatud ning neile on mustas kirjas trükitud „NTBC” ja toimeaine sisaldus „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” või „20 mg”. Kapsel sisaldab valget või peaaegu valget pulbrit.

Kapslid on pakendatud plastikpudelisse, millel on turvakork. Igas pudelis on 60 kapslit.

Müügiloa hoidja

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Rootsi

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Orfadin 4 mg/ml suukaudne suspensioon nitisinoon

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Orfadin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Orfadini võtmist
3. Kuidas Orfadini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orfadini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orfadin ja milleks seda kasutatakse

Orfadini toimeaine on nitisinoon. Selle ravimiga ravitakse täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuserühmas lastel harvaesinevat haigust, mille nimi on pärilik 1. tüüpi türosineemia.

Selle haiguse korral ei suuda teie keha täielikult lagundada aminohapet nimega türosiin (aminohapped on keha valkude „ehituskivid”), moodustades kahjulikke aineid. Need ained ladestuvad teie kehasse. Orfadin tõkestab türosiini lagundamist ja kahjulikud ained ei saa tekkida.

Selle ravimi võtmise ajal on vaja toituda spetsiaalse dieedi järgi, kuna türosiin jääb teie kehasse. Selles spetsiaalses dieedis on türosiini ja fenüülalaniini (teine aminohape) sisaldus madal.

2. Mida on vaja teada enne Orfadini võtmist

Ärge võtke Orfadini

- kui olete nitisinooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge toitke rinnaga, kui te võtate seda ravimit, vt lõiku „Rasedus ja imetamine“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Orfadini võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Oftalmoloog kontrollib teie silmi enne nitisinoonravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui teie silmad hakkavad punetama või ilmnevad mingid muud mõjud silmadele, võtke otsekohe ühendust arstiga silmade läbivaatuse korraldamiseks. Silmaprobleemid (vt lõik 4) võivad olla märgiks, et toidurežiimi ei kontrollitud piisava rangusega.

Raviperioodi ajal võetakse vereproove, et arst saaks kontrollida, kas ravi on sobiv, ning veenduda, et ei esine mingeid võimalikke kõrvaltoimeid, mis põhjustaks verehaigusi.

Regulaarsete ajavahemike tagant kontrollitakse teie maksa, sest see haigus avaldab mõju maksale.

Peate arsti juures kontrollis käima iga 6 kuu järel. Kõrvaltoimete esinemisel on soovitatav suurem jälgimissagedus.

Muud ravimid ja Orfadin

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Orfadin võib mõjutada muude ravimite toimet, nt:

- epilepsiaravimid (nt fenütoiin);
- vere hüübimist pidurdavad ravimid (nt varfariin).

Orfadin koos toiduga

Suukaudset suspensiooni on soovitatav võtta koos toiduga.

Rasedus ja imetamine

Selle ravimi ohutust rasedatel ja imetavatel naistel ei ole uuritud.

Kui teil on plaanis raseduda, konsulteerige oma arstiga. Kui olete rasedaks jäänud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke rinnaga, kui te võtate seda ravimit, vt lõiku „Ärge võtke Orfadini“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil siiski esinevad nägemist mõjutavad kõrvaltoimed, peate vältima auto juhtimist või masinatega töötamist, kuni teie nägemine on taastunud (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Orfadin sisaldab naatriumi, glütserooli ja naatriumbensoaati

See ravim sisaldab 0,7 mg (0,03 mmol) naatriumi ühe milliliitri kohta.

Suukaudse suspensiooni 20 ml (10 g glütserooli) või suurem annus võib põhjustada peavalu, maoärritust ja kõhulahtisust.

Naatriumbensoaat võib süvendada ikterust (naha ja silmade kollanemine) enneaegsena ja ajalisena sündinud, ikterusega vastsündinutel ja viia kernikteruse (ajukahjustus, mis on tingitud bilirubiini ladestumisest ajukudedesse) tekkeni. Vastsündinute bilirubiini (aine, mis suurtes kogustes põhjustab naha kollanemist) sisaldust veres jälgitakse hoolikalt. Kui sisaldus on normist oluliselt suurem, seda eriti enneaegsetel beebidel, kellel esinevad riskitegurid nagu atsidoos (liiga madal vere pH) ja madal albumiini (veres leiduv valk) sisaldus, kaalutakse kuni bilirubiini sisalduse normaliseerumiseni plasmas suukaudse suspensiooni asemel ravi Orfadini kapslitega.

3. Kuidas Orfadini võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täpse annuse manustamise tagamiseks on äärmiselt oluline hoolikalt jälgida alltoodud annuse ettevalmistamise ja manustamise juhiseid.

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi haigust (1. tüüpi pärilik türosineemia) põdevate patsientide ravimisel.

Soovitatav ööpäevane annus on 1 mg iga kehakaalu kilogrammi kohta manustatuna suukaudselt. Teie arst kohandab annuse teile individuaalselt.

Soovitatav on manustada üks annus ööpäevas. Kuna patsientidel kehakaaluga < 20 kg on andmed piiratud, on selles patsientide rühmas soovitatav jagada ööpäevane koguannus kahe manustamiskorra vahel.

Suukaudset suspensiooni manustatakse suusüstlaga otse suhu ilma lahjendamata.

Orfadini ei tohi süstida. Ärge kinnitage süstlale nõela.

Manustatava annuse ettevalmistamine

Arst peab määrama suspensiooni annuse **milliliitrites (ml)**, mitte milligrammides (mg). Seda seetõttu, et pudelist õige annuse tõmbamiseks kasutatakse suusüstalt, millele on märgitud ml. **Kui annus on määratud mg-des, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

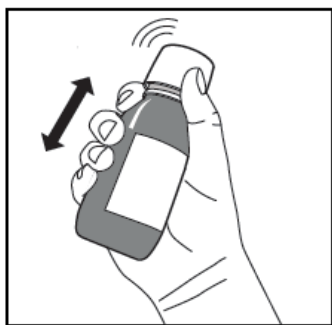
Karbis on ravimipudel koos korgi, pudeliadapteri ja kolme suusüstlaga (1 ml, 3 ml ja 5 ml). Kasutage alati ravimi manustamiseks üht pakendis olevatest suusüstlatest.

- 1 ml suusüstal (väikseim suusüstal) on tähistatud vahemikus 0,1 ml kuni 1 ml väikese 0,01 ml graduatsiooniga. Seda kasutatakse kuni 1 ml (k.a.) annuste mõõtmiseks.
- 3 ml suusüstal (keskmine suusüstal) on tähistatud vahemikus 1 ml kuni 3 ml väikese 0,1 ml graduatsiooniga. Seda kasutatakse 1 ml kuni 3 ml annuste mõõtmiseks.
- 5 ml suusüstal (suurim suusüstal) on tähistatud vahemikus 1 ml kuni 5 ml väikese 0,2 ml graduatsiooniga. Seda kasutatakse üle 3 ml annuste mõõtmiseks.

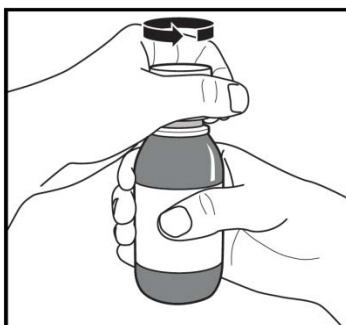
Ravimit manustades tuleb kindlasti kasutada õiget suusüstalt. Teie arst, apteeker või meditsiiniõde ütleb teile, millist suusüstalt määratud annuse manustamiseks kasutada.

Uue ravimipudeli ettevalmistamine ravimi esmakordsel kasutamisel:

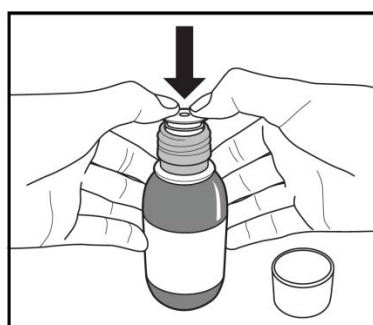
Enne esimese annuse manustamist tuleb pudelit jõuliselt raputada, kuna osakesed moodustavad ravimi pikaajalisel hoiustamisel pudeli põhja tahke sademe. Järgige alltoodud juhiseid.



Joonis A.



Joonis B.

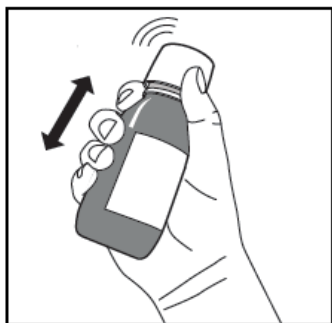


Joonis C.

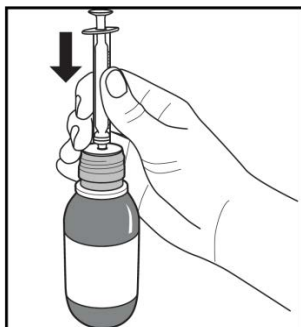
1. Võtke pudel külmkapist välja. Märkige pudeli etiketile kuupäev, mil pudeli külmkapist välja võtate.
2. Raputage pudelit jõuliselt **vähemalt 20 sekundit**, kuni pudeli põhjas olev tahke sade on täielikult lahustunud (joonis A).
3. Eemaldage lastekindel keeratav kork, lükates seda tugevalt alla ja keerates vastupäeva (joonis B).
4. Asetage avatud pudel püstises asendis lauale. Suruge plastadapter tugevalt nii sügavale pudelikaela sisse kui võimalik (joonis C) ja sulgege pudel lastekindla keeratava korgiga.

Annustamiseks vt lõigus „Ravimiannuse ettevalmistamine” toodud juhiseid.

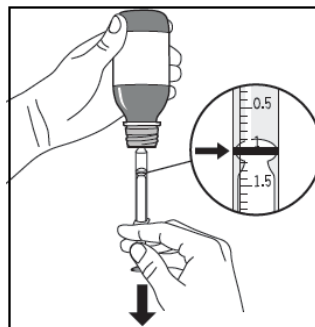
Ravimiannuse ettevalmistamine



Joonis D.



Joonis E.



Joonis F.

1. Raputage pudelit jõuliselt **vähemalt 5 sekundit** (joonis D).
2. Avage pudel kohe pärast selle raputamist, eemaldades lastekindla keeratava korki.
3. Lükake suusüstla sees olev kolb täiesti alla.
4. Hoidke pudelit püstises asendis ja sisestage suusüstal kindlalt pudeli peal asuvasse avasse (joonis E).
5. Pöörake pudel ettevaatlikult tagurpidi, nii et suusüstal jääb oma kohale (joonis F).
6. Määratud annuse (ml) süstlasse võtmiseks tõmmake kolbi **aeglaselt** alla, kuni musta rõnga ülemine serv on täpselt annuse tähisega kohakuti (joonis F). Kui täidetud suusüstlas on õhumulle, lükake kolbi uuesti üles, kuni õhumullid kaovad. Seejärel tõmmake kolbi uuesti alla, kuni musta rõnga ülemine serv on täpselt annuse tähisega kohakuti.
7. Pöörake pudel uuesti püstisesse asendisse. Eemaldage suusüstal pudelist, keerates seda ettevaatlikult pudelist välja.
8. Annus tuleb kohe suhu manustada, et see suusüstlas tükki ei läheks (ilma lahjendamata). Suusüstal tuleb tühendada **aeglaselt**, võimaldades patsiendil suspensiooni neelata. Ravimi kiire pritsimine võib põhjustada lämbumist.
9. Pange lastekindel keeratav kork kohe pärast ravimi kasutamist pudelile tagasi. Ärge eemaldage pudeliadapterit.
10. Pudelit võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Puhastamine:

Puhastage suusüstalt **kohe** veega. Eraldage silinder kolvist ja loputage mõlemad veega üle. Raputage liigne vesi maha ja jätke koost lahti võetud suusüstal kuni järgmiseks annustamiskorraks kokkupanekuni kuivama.

Kui te võtate Orfadini rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud seda ravimit rohkem kui ette nähtud, peaksite võtma ühendust arsti või apteekriga nii ruttu kui võimalik.

Kui te unustate Orfadini võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Orfadini võtmise

Kui teile tundub, et ravim ei toimi õigesti, rääkige sellest oma arstile. Ärge muutke annust ega katkestage ravi ilma arstiga rääkimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate silmadega seotud kõrvaltoimeid, pidage koheselt nõu oma arstiga silmauuringu suhtes. Nitisiinoravi suurendab türosiini taset veres, mis võib põhjustada silmadega seotud haigusnähte. Sagedased silmadega seotud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st), mille põhjuseks on türosiini taseme tõus, on silmapõletik (konjunktiviit), sarvkestahägusus ja -põletik (keratiit), valgustundlikkus (fotofoobia) ja silmavalu. Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime on silmalau põletik (blefariit) (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Teised sagedased kõrvaltoimed

- Vereliistakute ja valgete vereliblede arvu vähenemine (trombotsütopeenia ja leukopeenia), teatud valgete vereliblede vähesus (granulotsütopeenia).

Teised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- Valgete vereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos).
- Sügelus (pruritus), nahapõletik (eksfoliativne dermatiit), lööve.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Orfadini säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pudelit püstises asendis.

Ravimit võib pärast esmakordset avamist hoida 2 kuu jooksul temperatuuril kuni 25 °C; selle aja möödumisel tuleb ravim minema visata.

Ärge unustage märkida pudelile kuupäeva, millal ravim on külmikust välja võetud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Orfadin sisaldab

- Toimeaine on nitisiinon. Üks ml sisaldab 4 mg nitisiinoni.
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüülmetüültselluloos, glütserool (vt lõik 2), polüsorbaat 80, naatriumbensoaat (E211) (vt lõik 2), sidrunhappemonohüdraat, naatriumsitraat (vt lõik 2), maasikaaroomiaine (kunstlik) ja puhastatud vesi.

Kuidas Orfadin välja näeb ja pakendi sisu

Suukaudne suspensioon on valge, veidi paksem läbipaistmatu hägune suspensioon. Pudeli põhjas võib enne selle raputamist olla tahke sade ning selle peal veidi opalestseeruv vedelik.

Ravim on valge lastekindla keeratava korgiga 100 ml pruunis klaaspudelis.

Iga pudel sisaldab 90 ml suspensiooni.

Karbis on üks pudel, üks pudeliadapter ja kolm suusüstalt.

Müügiloa hoidja

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Rootsi

Tootja

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Rootsi

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.