

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orfadin 2 mg kietosios kapsulės
Orfadin 5 mg kietosios kapsulės
Orfadin 10 mg kietosios kapsulės
Orfadin 20 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 2 mg nitizinono.
Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg nitizinono.
Kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg nitizinono.
Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg nitizinono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Baltos matinės kapsulės (6 x 16 mm), ant kurių korpuso juodai įspausta žyma „NTBC 2 mg“.
Baltos matinės kapsulės (6 x 16 mm), ant kurių korpuso juodai įspausta žyma „NTBC 5 mg“.
Baltos matinės kapsulės (6 x 16 mm), ant kurių korpuso juodai įspausta žyma „NTBC 10 mg“.
Baltos matinės kapsulės (6 x 16 mm), ant kurių korpuso juodai įspausta žyma „NTBC 20 mg“.
Kapsulėse yra baltų ar balkšvų miltelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų (bet kokio amžiaus intervalo) su patvirtinta paveldima 1 tipo tirozinemija (HT-1) gydymas, kartu su tirozino ir fenilalanino apribojimo dieta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą nitizinonu turi skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis pacientų, sergančių HT-1, gydymo patirties.

Dozavimas

Visų genotipų ligą reikia pradėti gydyti kuo anksčiau, taip padidinant bendrąsias išgyvenimo galimybes ir išvengiant tokių komplikacijų kaip kepenų funkcijų sutrikimas, kepenų vėžys ir inkstų ligos. Gydant nitizinonu reikalinga mityba be fenilalanino ir tirozino, be to būtina stebėti plazmos aminorūgštis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Rekomenduojama pradinė paros dozė vaikų ir suaugusiųjų populiacijai yra 1 mg/kg kūno svorio, kuri vartojama per burną (geriama). Nitizinono dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkretų atvejį. Vaistinio preparato dozę rekomenduojama vartoti vieną kartą per parą. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistinį preparatą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Dozės koregavimas

Reguliaraus stebėjimo metu siūloma atlikti šlapimo sukcinilacetono, kepenų funkcijų ir alfa-fetoproteinų lygio testus (žr. 4.4 skyrių). Jeigu, praėjus mėnesiui po gydymo nitizinonu pradžios, šlapime

sukcinilacetono vis dar aptinkama, nitizinono dozę būtina padidinti iki 1,5 mg/kg kūno svorio per parą. Remiantis visų biocheminių parametų įvertinimu, gali būti reikalinga 2 mg/kg kūno svorio per parą. Ši dozė yra maksimali dozė visiems pacientams.

Jeigu biocheminis atsakas patenkinamas, dozę reikia koreguoti tik atsižvelgiant į kūno svorio prieaugį. Pradedant gydymą, pereinant nuo dozės vartojimo du kartus per parą prie vartojimo kartą per parą arba jeigu pastebimas būklės pablogėjimas, papildomai šalia aukščiau minėtų testų, gali reikėti atidžiau sekti visus galimus biocheminius parametrus (plazmos sukcinilacetoną, šlapimo 5-aminolevulinatą (ALA) ir eritrocitų porfobilinogeno (PBG)-sintazės aktyvumą).

Ypatingosios populiacijos

Specifinių dozavimo rekomendacijų senyviems žmonėms ar pacientams, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, nėra.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama dozė, išreikšta mg/kg kūno svorio, vienoda ir vaikams, ir suaugusiems.

Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistinių preparatą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Vartojimo metodas

Kapsulę galima atidaryti ir turinį ištirpinti nedideliame vandens ar specialiaus maitinimo mišinio kiekyje prieš pat vartojimą.

Orfadin taip pat tiekiamas kaip 4 mg/ml geriamoji suspensija pacientams vaikams, kuriems sunku praryti kapsules.

Jeigu gydymas nitizinonu pradėtas jo vartojant kartu su maistu, tai rekomenduojama išlaikyti visada, žr. 4.5 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Motinoms, gaunančios nitizinono, draudžiama žindyti (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tirozino kiekio plazmoje nuolatinė stebėseną

Prieš pradedant gydymą nitizinonu ir po to reguliariai, bent kartą per metus rekomenduojama plyšine lempa ištirti regėjimo aštrumą. Pacientus, patyrusius regos sutrikimų, gydymo nitizinonu metu, turi iš karto apžiūrėti oftalmologas. Būtina nustatyti, ar pacientas laikosi savo dietos režimo ir išmatuoti plazmos tirozino koncentraciją. Jeigu plazmos tirozino lygis viršija 500 mikromolių litre, būtina taikyti griežtesnę tirozino ir fenilalanino apribojimo dietą. Nerekomenduojama mažinti plazmos tirozino koncentracijos sumažinant arba nutraukiant nitizinono vartojimą, nes metabolizmo defektas gali pabloginti paciento klinikinę būklę.

Kepenų nuolatinė stebėseną

Būtina stebėti kepenų veiklą, reguliariai atlikti kepenų funkcijos patikrinimus ir gauti kepenų vaizdus. Taip pat rekomenduojama stebėti serumo alfa-fetoproteinų koncentraciją. Padidėjusi serumo alfa-fetoproteinų koncentracija gali reikšti, jog gydymas nepakankamas. Pacientams su didėjančia alfa-fetoproteinų koncentracija arba turintiems mazgelių užuomazgų kepenyse, visada būtina atlikti kepenų ląstelių malignizacijos įvertinimą.

Trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių (BKL) nuolatinė stebėseną

Rekomenduojama reguliariai stebėti trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičių, nes klinikinio tyrimo metu buvo aptikti keli grįžtamieji trombocitopenijos ir leukopenijos atvejai.

Pacientą reikia tirti kas 6 mėnesius, atsiradus nepageidaujamų reiškinių - dažniau.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Nitizinas yra vidutinio stiprumo CYP 2C9 inhibitorius. Todėl gydant nitizinu gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP 2C9, koncentracija plazmoje. Nitizinu gydomus pacientus, kurie tuo pačiu metu gydomi mažo terapinio lango vaistiniais preparatais, metabolizuojamais dalyvaujant CYP 2C9, pvz., varfarinu ir fenitoinu, reikia atidžiai stebėti. Gali reikėti koreguoti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro nitizinas yra metabolizuojamas fermento CYP 3A4, todėl gali reikėti koreguoti dozę kai nitizinas vartojamas kartu su šio enzimo induktoriais arba inhibitoriais.

Remiantis 80 mg nitizino klinikinio sąveikos tyrimo pusiausvyros sąlygomis duomenimis, nitizinas yra vidutinio stiprumo CYP 2C9 inhibitorius (tolbutamido AUC padidėjimas 2,3 karto), todėl gydant nitizinu gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP 2C9, koncentracija plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Nitizinas yra silpnas CYP 2E1 induktorius (chlorzoksazono AUC sumažėjimas 30 %) ir silpnas OAT1 ir OAT3 inhibitorius (furosemido AUC padidėjimas 1,7 karto), tuo tarpu nitizinas neslopina CYP 2D6 (žr. 5.2 skyrių).

Nebuvo atliktos formalios Orfadin kietųjų kapsulių sąveikos su maisto medžiagomis studijos. Tačiau nitizinas buvo vartojamas kartu su maistu, generuojant vaisto veiksmingumo ir saugumo duomenis. Todėl, jeigu gydymas nitizinu pradėtas Orfadin kietąsias kapsules vartojant kartu su maistu, tai turi būti išlaikoma iš visą laiką, žr. 4.2 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie nitizino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Orfadino nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti nitizinu.

Žindymas

Nežinoma, ar nitizinas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė neigiamą poveikį pogimdyviniu laikotarpiu dėl piene esančio nitizino. Todėl motinoms, vartojančios nitiziną, draudžiama žindyti, nes negalima atmesti pavojaus maitinamam vaikui (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Vaisingumas

Duomenų apie nitizino poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Orfadin gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Su akimis susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių) gali veikti regėjimą. Jei pablogėjo regėjimas, pacientui negalima vairuoti ir valdyti mechanizmus, kol šis nepageidaujamas reiškinys neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nitizinas, dėl savo veikimo būdo, didina tirozino lygį visiems nitizinu gydomiems pacientams, todėl su akimis susijusių nepageidaujamų reakcijų, kaip antai konjunktyvitas, ragenos drumstumas, keratitas, fotofobija ir akių skausmas, susijusių su padidėjusiu tirozino lygiu, pasitaiko dažnai. Kitos dažnos

nepageidaujamos reakcijos yra trombocitopenija, leukopenija ir granulocitopenija. Nedažnai gali pasireikšti eksfoliacinis dermatitas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, išvardytas toliau pagal MedDRA organų sistemas ir absoliutųjį dažnį, gauti iš klinikinių tyrimų ir poregistraciniu laikotarpiu. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

| MedDRA organų sistemos klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|--|-------------|--|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Dažni | Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija |
| | Nedažni | Leukocitozė |
| Akių sutrikimai | Dažni | Konjunktyvitas, ragenos drumstumas, keratitas, fotofobija, akių skausmas |
| | Nedažni | Blefaritas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Nedažni | Eksfoliacinis dermatitas, eriteminis išbėrimas, niežėjimas |
| Tyrimai | Labai dažni | Padidėjęs tirozino lygis |

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gydant nitizinonu padidėja tirozino lygis. Padidėjęs tirozino lygis buvo susietas su nepageidaujamu poveikiu akims, tokiu, kaip ragenos drumstumas ir hiperkeratoziniai pažeidimai. Ribojant tirozino ir fenilalanino kiekį maiste turėtų sumažėti tirozino lygis ir toksiškumas, susijęs su šio tipo tirozinemija (žr. 4.4 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose sunki granulocitopenija ($< 0,5 \times 10^9/l$) pasireiškė nedažnai ir su infekcijomis susijusi nebuvo. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su MedDRA organų sistemų klase „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“, tęsiant gydymą nitizinonu sumažėjo.

Vaikų populiacija

Saugumo charakteristika daugiausiai pagrįsta vaikų populiacijos tyrimais, nes gydymą nitizinonu reikia pradėti iškart, kai diagnozuojama paveldimoji 1-ojo tipo tirozinemija (HT-1). Klinikinio tyrimo ir poregistracinio laikotarpio duomenys nerodo, kad saugumo charakteristika skirtųsi įvairiose vaikų populiacijos pogrupiuose arba būtų kitokia, nei saugumo charakteristika suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atsitiktinai prarijus nitizinoną asmenims, kuriems neribojamas tirozino ir fenilalanino kiekis maiste, padidės tirozino lygis jų organizme. Padidėjęs tirozino kiekis yra susijęs su toksišku poveikiu akims, odai ir nervų sistemai. Tirozino ir fenilalanino apribojimas maiste turėtų riboti toksiškumą, susijusį su šio tipo tirozinemija. Apie specialų gydymą perdozavus informacijos nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai; ATC kodas – A16A X04.

Veikimo mechanizmas

Biocheminis paveldimos 1 tipo (HT-1) tirozinemijos defektas yra fumarilacetoacetato hidrolazės (tirozino katabolinio kelio galutinio fermento) trūkumas. Nitizinas yra konkuruojantis 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazės (fermento, esančio prieš fumarilacetoacetato hidrolazę tirozino kataboliniame kelyje) inhibitorius. Slopindamas normalų tirozino katabolizmą sergančių HT-1 pacientų organizmuose, nitizinas apsaugo nuo toksinių tarpinių junginių (maleiloacetoacetato ir fumarilacetoacetato) kaupimosi. Pacientų, sergančių HT-1 organizme šie tarpiniai junginiai paverčiami į toksinius metabolitus sukcinilacetoną ir sukcinilacetoacetatą. Sukcinilacetonas blokuoja porfirino sintezės kelią ir sudaro sąlygas kauptis 5-aminolevulinatui.

Farmakodinaminis poveikis

Gydant nitizinu normalizuojasi porfirino metabolizmas, eritrocitų porfobilinogeno sintazės aktyvumas ir šlapimo 5-aminolevulinato, sumažėja sukcinilacetonas eliminacija su šlapimu, padidėja plazmos tirozino koncentracija ir padidėja fenolio rūgščių eliminacija su šlapimu. Turimi klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad per pirmąją gydymo savaitę šlapimo sukcinilacetonas normalizavosi daugiau negu 90 % pacientų. Kai tinkamai nustatoma nitizino dozė, sukcinilacetonas šlapime ar plazmoje neturi būti aptinkama.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas buvo atviras ir nekontroliuojamas. Tyrimo metu nitizino dozė buvo vartojama du kartus per parą. Išgyvenamumo tikimybė po 2, 4 ir 6 gydymo nitizinu metų apibendrinama lentelėje toliau.

| NTBC tyrimas (N = 250) | | | |
|----------------------------------|---------|---------|---------|
| Paciento amžius gydymo pradžioje | 2 metai | 4 metai | 6 metai |
| ≤ 2 mėnesiai | 93 % | 93 % | 93 % |
| ≤ 6 mėnesiai | 93 % | 93 % | 93 % |
| > 6 mėnesiai | 96 % | 95 % | 95 % |
| Bendras | 94 % | 94 % | 94 % |

Tyrimo, naudojamo kaip istorinė kontrolė (*van Spronsen et al.*, 1994), duomenys parodė toliau nurodytą išgyvenamumo tikimybę.

| Paciento amžius atsiradus simptomams | 1 metai | 2 metai |
|--------------------------------------|---------|---------|
| < 2 mėnesiai | 38 % | 29 % |
| > 2-6 mėnesiai | 74 % | 74 % |
| > 6 mėnesiai | 96 % | 96 % |

Taip pat nustatyta, kad gydymas nitizinu sumažina pirminio kepenų vėžio vystymąsi, palyginus su istoriniais duomenimis (gydymas tik mitybos apribojimu). Buvo nustatyta, kad anksti pradėtas gydymas, toliau sumažino pirminio kepenų vėžio vystymosi riziką.

Tikimybė, kad pacientams, kurie gydymo pradžioje buvo 24 mėnesių arba jaunesni, ir pacientams, kurie gydymo pradžioje buvo vyresni nei 24 mėnesių, per 2, 4 ir 6 gydymo nitizinonu metus nepasireikš kepenų vėžys (hepatoceliulinė karcinoma, HCK), parodyta toliau pateiktoje lentelėje:

| NTBC tyrimas (N = 250) | | | | | | | |
|--|-------------------|-----------|-----------|-----------|---|-------------------|-------------------|
| | Pacientų skaičius | | | | Tikimybė, kad nepasireikš HCK (95 % pasikliautinis intervalas) | | |
| | gydymo pradžioje | po 2 metų | po 4 metų | po 6 metų | per 2 metus | per 4 metus | per 6 metus |
| Visi pacientai | 250 | 155 | 86 | 15 | 98 % (95; 100) | 94 % (90; 98) | 91 % (81; 100) |
| Paciento amžius gydymo pradžioje ≤ 24 mėnesiai | 193 | 114 | 61 | 8 | 99 % (98; 100) | 99 % (97; 100) | 99 % (94; 100) |
| Paciento amžius gydymo pradžioje > 24 mėnesiai | 57 | 41 | 25 | 8 | 92 % (84; 100) | 82 % (70; 95) | 75 % (56; 95) |

Atliekant tarptautinį tyrimą, kuriame dalyvavo HT-1 sergantys pacientai, gydomi tik mitybos apribojimu, nustatyta, kad HCK buvo diagnozuota 18 % visų 2 metų ir vyresnių pacientų.

Buvo atliktas tyrimas, skirtas įvertinti vieną kartą per parą vartojamos dozės farmakokinetiką, veiksmingumą ir saugumą, palyginti su du kartus per parą vartojama doze; tyrime dalyvavo 19 HT-1 pacientų. Kliniškai svarbių nepageidaujamų reakcijų ar kitų saugumo įvertinimų skirtumų tarp dozės vartojimo kartą ir du kartus per parą nebuvo. Vartojimo kartą per parą laikotarpio pabaigoje nė vieno paciento šlapime nebuvo nustatyta išmatuojamo sukcinilacetono (SA) kiekio. Tyrimas rodo, kad vartoti nitizinono dozę vieną kartą per parą yra saugu ir veiksminga bet kurio amžiaus pacientams. Vis dėlto duomenų apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nebuvo atlikta nitizinono formalių absorbcijos, pasiskirstymo organizme, metabolizmo ir pasišalinimo tyrimų. 10-ies sveikų vyriškos lyties savanorių plazmoje, po vienkartinės nitizinono (1 mg/kg kūno svorio dozės) kapsulės, pusinės eliminacijos laikotarpis (mediana) sudarė 54 valandas (nuo 39 iki 86 valandų). Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta su 207 HT-1 pacientų grupe. Klirensas ir pusinės eliminacijos laikas buvo nustatyti atitinkamai 0,0956 l/kg kūno svorio per parą ir 52,1 valandų.

Tyrimuose *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas ir cDNA P450 fermentus, buvo nustatytas ribotas CYP 3A4 katalizuojamas metabolizmas.

Remiantis 80 mg nitizinono klinikinio sąveikos tyrimo pusiausvyros sąlygomis duomenimis, nitizinonas sukėlė CYP 2C9 substrato tolbutamido AUC_{∞} padidėjimą 2,3 karto, ir tai rodo vidutinį CYP 2C9 slopinimą. Nitizinonas sukėlė chlorzoksazono AUC_{∞} sumažėjimą maždaug 30 %, ir tai rodo silpną CYP 2E1 indukciją. Nitizinonas neslopino CYP 2D6, nes nitizinono vartojimas neveikė metoprololio AUC_{∞} . Furosemido AUC_{∞} padidėjo 1,7 karto, ir tai rodo silpną OAT1/OAT3 slopinimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, nėra tikėtina, kad nitizinas slopintų CYP 1A2, 2C19 arba 3A4 katalizuojamus metabolizmo procesus arba indukuotų CYP 1A2, 2B6 arba 3A4/5. Nėra tikėtina, kad nitizinas slopintų P-gp, BCRP arba OCT2 sukeltą medžiagų pernešimą. Nėra tikėtina, kad nitizino koncentracija plazmoje, pasiekta klinikinėmis sąlygomis, slopintų OATP1B1, OATP1B3 sukeltą medžiagų pernešimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nitizinas pasižymi embriofetaliniu toksiškumu pelėms ir triušiams kliniškai naudojamomis dozėmis. Triušiuose nitizinas sukėlė nuo dozės priklausantį išsigimimų (bambos išvaržų ir gastrošizės) didėjimą pradedant nuo dozės daugiau negu 2,5 karto viršijančios maksimalią žmogui rekomenduotą dozę (2 mg/kg per dieną).

Pelių prenatalinio ir postnatalinio vystimosi bandymas parodė statistiškai reikšmingą jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą skiriant 152 kartus didesnę už žmogui rekomenduojamą dozę ir jauniklių augimo atjunkymo laikotarpiu sumažėjimą skiriant 25 kartus didesnę už maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę. Neigiamas poveikis jauniklių išgyvenamumui pastebėtas nuo 5 mg/kg dozės per parą. Žiurkėms nuo ekspozicijos su penu gautu vaistu, sumažėjo vidutinis jauniklių svoris ir atsirado ragenos pažeidimų.

Tyrimuose *in vitro* neaptikta mutageninio aktyvumo, bet aptiktas silpnas klastogeninis aktyvumas. Nėra jokių *in vivo* genotoksiškumo įrodymų (pelių mikrobranduolių ir pelių kepenų nenumatytos DNR sintezės įvertinimą). Atliekant 26 savaičių kancerogeniškumo tyrimą su transgeninėmis pelėmis (TgrasH2), galimo nitizino kancerogeniškumo nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Pregelifikuotas krakmolai (kukurūzų)

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Spaustuviniai dažai

Juodasis geležies oksidas (E172)

Šelakas

Propilenglikolis

Amonio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tinkamumo laikotarpiu, pacientas gali laikyti kapsules vieną 2 mėnesių (2 mg kapsules) arba 3 mėnesių (5 mg, 10 mg ir 20 mg kapsules) laikotarpį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje; šiam laikotarpiui praėjus vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno buteliukas su pirmojo atidarymo kontrolės mažo tankio polietileno uždoriu, kuriame yra 60 kapsulių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. vasario 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. sausio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orfadin 4 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml yra 4 mg nitizinono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

viename ml yra:

0,7 mg (0,03 mmol) natrio,

500 mg glicerolio,

1 mg natrio benzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija.

Balta, šiek tiek klampi nepermatoma suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų (bet kokio amžiaus intervalo) su patvirtinta paveldima 1 tipo tirozinemija (HT-1) gydymas, kartu su tirozino ir fenilalanino apribojimo dieta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą nitizinonu turi skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis pacientų, sergančių HT-1, gydymo patirties.

Dozavimas

Visų genotipų ligą reikia pradėti gydyti kuo anksčiau, taip padidinant bendrąsias išgyvenimo galimybes ir išvengiant tokių komplikacijų kaip kepenų funkcijų sutrikimas, kepenų vėžys ir inkstų ligos. Gydant nitizinonu reikalinga mityba be fenilalanino ir tirozino, be to būtina stebėti plazmos aminorūgštis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Rekomenduojama pradinė paros dozė vaikų ir suaugusiųjų populiacijai yra 1 mg/kg kūno svorio, kuri vartojama per burną (geriama). Nitizinono dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkretų atvejį. Vaistinio preparato dozę rekomenduojama vartoti vieną kartą per parą. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistinį preparatą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Dozės koregavimas

Reguliarus stebėjimo metu siūloma atlikti šlapimo sukcinilacetono, kepenų funkcijų ir alfa-fetoproteinų lygio testus (žr. 4.4 skyrių). Jeigu, praėjus mėnesiui po gydymo nitizinonu pradžios, šlapime sukcinilacetono vis dar aptinkama, nitizinono dozę būtina padidinti iki 1,5 mg/kg kūno svorio per parą. Remiantis visų biocheminių parametrų įvertinimu, gali būti reikalinga 2 mg/kg kūno svorio per parą. Ši dozė yra maksimali dozė visiems pacientams.

Jeigu biocheminis atsakas patenkinamas, dozę reikia koreguoti tik atsižvelgiant į kūno svorio prieaugį.

Pradedant gydymą, pereinant nuo dozės vartojimo du kartus per parą prie vartojimo kartą per parą arba jeigu pastebimas būklės pablogėjimas, papildomai šalia aukščiau minėtų testų, gali reikėti atidžiau sekti visus galimus biocheminius parametrus (plazmos sukicinilacetoną, šlapimo 5-aminolevulinatą (ALA) ir eritrocitų porfobilinogeno (PBG)-sintazės aktyvumą).

Ypatingosios populiacijos

Specifinių dozavimo rekomendacijų senyviems žmonėms ar pacientams, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, nėra.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama dozė, išreikšta mg/kg kūno svorio, vienoda ir vaikams, ir suaugusiems.

Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistinį preparatą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Vartojimo metodas

Nepraskiesta suspensija suleidžiama pacientui į burną geriamuoju švirkštu. Pakuotėje yra 1 ml, 3 ml ir 5 ml geriamieji švirkštai, skirti išmatuoti dozę mililitrais (ml), kaip nurodyta skirtame dozavimo plane. Geriamieji švirkštai atitinkamai sugraduoti 0,01 ml; 0,1 ml ir 0,2 ml padalomis. Toliau lentelėje rodomas dozės konvertavimas (mg/ml) trijų dydžių geriamiesiems švirkštams.

Dozės konvertavimo lentelės atitinkamai trijų dydžių geriamiesiems švirkštams

| 1 ml geriamasis švirkštas (0,01 ml padalos) | Orfadin dozė | | 3 ml geriamasis švirkštas (0,1 ml padalos) | Orfadin dozė | | 5 ml geriamasis švirkštas (0,2 ml padalos) | Orfadin dozė | |
|--|---------------------|-----------|---|---------------------|-----------|---|---------------------|-----------|
| | 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 | | | |

Svarbi informacija apie vartojimo instrukciją

Prieš kiekvieną vartojimą reikia atlikti kartotinę vaistinio preparato dispersiją stipriai sukratant. Prieš kartotinę dispersiją vaistinis preparatas gali atrodyti kaip kietos nuosėdos su švelniai opaliniu viršnuosėdiniu skysčio sluoksniu. Dozę reikia įtraukti ir suleisti iš karto po kartotinės dispersijos. Svarbu atidžiai laikytis 6.6 skyriuje pateikiamos dozės ruošimo ir vartojimo instrukcijos, kad būtų suleista tiksli dozė.

Sveikatos priežiūros specialistui rekomenduojama patarti pacientui arba globėjui, kaip naudoti geriamuosius švirkštus, kad būtų suleistas reikiamas vaistinio preparato kiekis ir kad dozė būtų skiriama ml.

Orfadin taip pat tiekiamas 2 mg, 5 mg, 10 mg ir 20 mg kapsulėmis, pacientui tai gali būti patogiau.

Geriamąją suspensiją rekomenduojama vartoti su maistu, žr. 4.5 skyrių.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Prie geriamojo švirkšto neturi būti prijungta adatos, intraveninių vamzdelių ar kitų prietaisų, skirtų parenteriniam vartojimui.

Orfadin skirtas vartoti tik per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Motinioms, gaunančios nitizinono, draudžiama žindyti (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tirozino kiekio plazmoje nuolatinė stebėseną

Prieš pradėdamas gydymą nitizinonu ir po to reguliariai, bent kartą per metus rekomenduojama plyšine lempa iširti regėjimo aštrumą. Pacientus, patyrusius regos sutrikimų, gydymo nitizinonu metu, turi iš karto apžiūrėti oftalmologas. Būtina nustatyti, ar pacientas laikosi savo dietos režimo ir išmatuoti plazmos tirozino koncentraciją. Jeigu plazmos tirozino lygis viršija 500 mikromolių litre, būtina taikyti griežtesnę tirozino ir fenilalanino apribojimo dietą. Nerekomenduojama mažinti plazmos tirozino koncentracijos sumažinant arba nutraukiant nitizinono vartojimą, nes metabolizmo defektas gali pabloginti paciento klinikinę būklę.

Kepenų nuolatinė stebėseną

Būtina stebėti kepenų veiklą, reguliariai atlikti kepenų funkcijos patikrinimus ir gauti kepenų vaizdus. Taip pat rekomenduojama stebėti serumo alfa-fetoproteinų koncentraciją. Padidėjusi serumo alfa-fetoproteinų koncentracija gali reikšti, jog gydymas nepakankamas. Pacientams su didėjančia alfa-fetoproteinų koncentracija arba turintiems mazgelių užuomazgų kepenyse, visada būtina atlikti kepenų ląstelių malignizacijos įvertinimą.

Trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių (BKL) nuolatinė stebėseną

Rekomenduojama reguliariai stebėti trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičių, nes klinikinio tyrimo metu buvo aptikti keli grįžtamieji trombocitopenijos ir leukopenijos atvejai.

Pacientą reikia tirti kas 6 mėnesius, atsiradus nepageidaujamų reiškinių - dažniau.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais

Nitizinonas yra vidutinio stiprumo CYP 2C9 inhibitorius. Todėl gydant nitizinonu gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP 2C9, koncentracija plazmoje. Nitizinonu gydomus pacientus, kurie tuo pačiu metu gydomi mažo terapinio lango vaistiniaisiais preparatais, metabolizuojamais dalyvaujant CYP 2C9, pvz., varfarinu ir fenitoinu, reikia atidžiai stebėti. Gali reikėti koreguoti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Glycerolis

Viename ml yra 500 mg. 20 ml arba didesnė geriamosios suspensijos dozė (10 g glicerolio) gali sukelti galvos skausmą, skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Natris

Viename ml yra 0,7 mg (0,03 mmol).

Natrio benzoatas

Viename ml yra 1 mg. Dėl padidėjusio bilirubino kiekio po jo išstūmimo iš albumino, kurį sukelia benzoinė rūštis ir jos druskos, gali padidėti gelta neišnešiotiems ir išnešiotiems naujagimiams, kuriems yra gelta, bei išsivystyti naujagimių gelta (nesujungtas bilirubinas kaupiasi smegenų audinyje). Todėl labai svarbu atidžiai stebėti bilirubino kiekį naujagimio paciento plazmoje. Bilirubino kiekį reikia matuoti prieš gydymo pradžią: jeigu bilirubino kiekis plazmoje yra labai padidėjęs, ypač neišnešiotiems pacientams, kuriems yra tokių rizikos veiksnių kaip acidozė ir mažas albumino kiekis, reikia apsvarstyti galimybę gydyti atitinkamos svorio dalies Orfadin kapsule vietoje geriamosios suspensijos, kol normalizuosis nesujungto bilirubino kiekis plazmoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro nitizinas yra metabolizuojamas fermento CYP 3A4, todėl gali reikėti koreguoti dozę kai nitizinas vartojamas kartu su šio enzimo induktoriais arba inhibitoriais.

Remiantis 80 mg nitizino klinikinio sąveikos tyrimo pusiausvyros sąlygomis duomenimis, nitizinas yra vidutinio stiprumo CYP 2C9 inhibitorius (tolbutamido AUC padidėjimas 2,3 karto), todėl gydant nitizinu gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP 2C9, koncentracija plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Nitizinas yra silpnas CYP 2E1 induktorius (chlorzoksazono AUC sumažėjimas 30 %) ir silpnas OAT1 ir OAT3 inhibitorius (furosemido AUC padidėjimas 1,7 karto), tuo tarpu nitizinas neslopina CYP 2D6 (žr. 5.2 skyrių).

Maistas neturi įtakos nitizino biologiniam prieinamumui, tačiau vartojant kartu su maistu mažėja absorbcijos greitis ir tai sąlygoja mažesnius koncentracijos serume svyravimus dozavimo intervalo metu. Todėl rekomenduojama geriamąją suspensiją vartoti kartu su maistu, žr. 4.2 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie nitizino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Orfadino nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti nitizinu.

Žindymas

Nežinoma, ar nitizinas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė neigiamą poveikį pogimdyviniu laikotarpiu dėl piene esančio nitizino. Todėl motinoms, vartojančios nitiziną, draudžiama žindyti, nes negalima atmesti pavojaus maitinamam vaikui (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Vaisingumas

Duomenų apie nitizino poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Orfadin gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Su akimis susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių) gali veikti regėjimą. Jei pablogėjo regėjimas, pacientui negalima vairuoti ir valdyti mechanizmus, kol šis nepageidaujamas reiškinys neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nitizinas, dėl savo veikimo būdo, didina tirozino lygį visiems nitizinu gydomiems pacientams, todėl su akimis susijusių nepageidaujamų reakcijų, kaip antai konjunktyvitas, ragenos drumstumas, keratitas, fotofobija ir akių skausmas, susijusių su padidėjusiu tirozino lygiu, pasitaiko dažnai. Kitos dažnos

nepageidaujamos reakcijos yra trombocitopenija, leukopenija ir granulocitopenija. Nedažnai gali pasireikšti eksfoliacinis dermatitas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, išvardytas toliau pagal MedDRA organų sistemas ir absoliutųjį dažnį, gauti iš klinikinių tyrimų ir poregistraciniu laikotarpiu. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

| MedDRA organų sistemos klasė | Dažnis | Nepageidaujama reakcija |
|--|-------------|--|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Dažni | Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija |
| | Nedažni | Leukocitozė |
| Akių sutrikimai | Dažni | Konjunktyvitas, ragenos drumstumas, keratitas, fotofobija, akių skausmas |
| | Nedažni | Blefaritas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Nedažni | Eksfoliacinis dermatitas, eriteminis išbėrimas, niežėjimas |
| Tyrimai | Labai dažni | Padidėjęs tirozino lygis |

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gydant nitizinonu padidėja tirozino lygis. Padidėjęs tirozino lygis buvo susietas su nepageidaujamu poveikiu akims, tokiu, kaip ragenos drumstumas ir hiperkeratoziniai pažeidimai. Ribojant tirozino ir fenilalanino kiekį maiste turėtų sumažėti tirozino lygis ir toksiškumas, susijęs su šio tipo tirozinemija (žr. 4.4 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose sunki granulocitopenija ($< 0,5 \times 10^9/l$) pasireiškė nedažnai ir su infekcijomis susijusi nebuvo. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su MedDRA organų sistemų klase „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“, tęsiant gydymą nitizinonu sumažėjo.

Vaikų populiacija

Saugumo charakteristika daugiausiai pagrįsta vaikų populiacijos tyrimais, nes gydymą nitizinonu reikia pradėti iškart, kai diagnozuojama paveldimoji 1-ojo tipo tirozinemija (HT-1). Klinikinio tyrimo ir poregistracinio laikotarpio duomenys nerodo, kad saugumo charakteristika skirtųsi įvairiose vaikų populiacijos pogrupiuose arba būtų kitokia, nei saugumo charakteristika suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atsitiktinai prarijus nitizinoną asmenims, kuriems neribojamas tirozino ir fenilalanino kiekis maiste, padidės tirozino lygis jų organizme. Padidėjęs tirozino kiekis yra susijęs su toksišku poveikiu akims, odai ir nervų sistemai. Tirozino ir fenilalanino apribojimas maiste turėtų riboti toksiškumą, susijusį su šio tipo tirozinemija. Apie specialų gydymą perdozavus informacijos nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai; ATC kodas – A16A X04.

Veikimo mechanizmas

Biocheminis paveldimos 1 tipo (HT-1) tirozinemijos defektas yra fumarilacetoacetato hidrolazės (tirozino katabolinio kelio galutinio fermento) trūkumas. Nitizinas yra konkuruojantis 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazės (fermento, esančio prieš fumarilacetoacetato hidrolazę tirozino kataboliniame kelyje) inhibitorius. Slopindamas normalų tirozino katabolizmą sergančių HT-1 pacientų organizmuose, nitizinas apsaugo nuo toksinių tarpinių junginių (maleiloacetoacetato ir fumarilacetoacetato) kaupimosi. Pacientų, sergančių HT-1 organizme šie tarpiniai junginiai paverčiami į toksinius metabolitus sukcinilacetoną ir sukcinilacetoacetatą. Sukcinilacetonas blokuoja porfirino sintezės kelią ir sudaro sąlygas kauptis 5-aminolevulinatui.

Farmakodinaminis poveikis

Gydant nitizinu normalizuojasi porfirino metabolizmas, eritrocitų porfobilinogeno sintazės aktyvumas ir šlapimo 5-aminolevulinato, sumažėja sukcinilacetonų eliminacija su šlapimu, padidėja plazmos tirozino koncentracija ir padidėja fenolio rūgščių eliminacija su šlapimu. Turimi klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad per pirmąją gydymo savaitę šlapimo sukcinilacetonas normalizavosi daugiau negu 90 % pacientų. Kai tinkamai nustatoma nitizino dozė, sukcinilacetonų šlapime ar plazmoje neturi būti aptinkama.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas buvo atviras ir nekontroliuojamas. Tyrimo metu nitizino dozė buvo vartojama du kartus per parą. Išgyvenamumo tikimybė po 2, 4 ir 6 gydymo nitizinu metų apibendrinama lentelėje toliau.

| NTBC tyrimas (N = 250) | | | |
|----------------------------------|---------|---------|---------|
| Paciento amžius gydymo pradžioje | 2 metai | 4 metai | 6 metai |
| ≤ 2 mėnesiai | 93 % | 93 % | 93 % |
| ≤ 6 mėnesiai | 93 % | 93 % | 93 % |
| > 6 mėnesiai | 96 % | 95 % | 95 % |
| Bendras | 94 % | 94 % | 94 % |

Tyrimo, naudojamo kaip istorinė kontrolė (*van Spronsen et al.*, 1994), duomenys parodė toliau nurodytą išgyvenamumo tikimybę.

| Paciento amžius atsiradus simptomams | 1 metai | 2 metai |
|--------------------------------------|---------|---------|
| < 2 mėnesiai | 38 % | 29 % |
| > 2-6 mėnesiai | 74 % | 74 % |
| > 6 mėnesiai | 96 % | 96 % |

Taip pat nustatyta, kad gydymas nitizinu sumažina pirminio kepenų vėžio vystymąsi, palyginus su istoriniais duomenimis (gydymas tik mitybos apribojimu). Buvo nustatyta, kad anksti pradėtas gydymas, toliau sumažino pirminio kepenų vėžio vystymosi riziką.

Tikimybė, kad pacientams, kurie gydymo pradžioje buvo 24 mėnesių arba jaunesni, ir pacientams, kurie gydymo pradžioje buvo vyresni nei 24 mėnesių, per 2, 4 ir 6 gydymo nitizinonu metus nepasireikš kepenų vėžys (hepatoceliulinė karcinoma, HCK), parodyta toliau pateiktoje lentelėje:

| NTBC tyrimas (N = 250) | | | | | | | |
|--|-------------------|-----------|-----------|-----------|---|-------------------|-------------------|
| | Pacientų skaičius | | | | Tikimybė, kad nepasireikš HCK (95 % pasikliautinis intervalas) | | |
| | gydymo pradžioje | po 2 metų | po 4 metų | po 6 metų | per 2 metus | per 4 metus | per 6 metus |
| Visi pacientai | 250 | 155 | 86 | 15 | 98 % (95; 100) | 94 % (90; 98) | 91 % (81; 100) |
| Paciento amžius gydymo pradžioje ≤ 24 mėnesiai | 193 | 114 | 61 | 8 | 99 % (98; 100) | 99 % (97; 100) | 99 % (94; 100) |
| Paciento amžius gydymo pradžioje > 24 mėnesiai | 57 | 41 | 25 | 8 | 92 % (84; 100) | 82 % (70; 95) | 75 % (56; 95) |

Atliekant tarptautinį tyrimą, kuriame dalyvavo HT-1 sergantys pacientai, gydomi tik mitybos apribojimu, nustatyta, kad HCK buvo diagnozuota 18 % visų 2 metų ir vyresnių pacientų.

Buvo atliktas tyrimas, skirtas įvertinti vieną kartą per parą vartojamos dozės farmakokinetiką, veiksmingumą ir saugumą, palyginti su du kartus per parą vartojama doze; tyrime dalyvavo 19 HT-1 pacientų. Kliniškai svarbių nepageidaujamų reakcijų ar kitų saugumo įvertinimų skirtumų tarp dozės vartojimo kartą ir du kartus per parą nebuvo. Vartojimo kartą per parą laikotarpio pabaigoje nė vieno paciento šlapime nebuvo nustatyta išmatuojamo sukcinilacetono (SA) kiekio. Tyrimas rodo, kad vartoti nitizinono dozę vieną kartą per parą yra saugu ir veiksminga bet kurio amžiaus pacientams. Vis dėlto duomenų apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nebuvo atlikta nitizinono formalių absorbcijos, pasiskirstymo organizme, metabolizmo ir pasišalinimo tyrimų. 10-ies sveikų vyriškos lyties savanorių plazmoje, po vienkartinės nitizinono (1 mg/kg kūno svorio dozės) kapsulės, pusinės eliminacijos laikotarpis (mediana) sudarė 54 valandas (nuo 39 iki 86 valandų). Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta su 207 HT-1 pacientų grupe. Klirensas ir pusinės eliminacijos laikas buvo nustatyti atitinkamai 0,0956 l/kg kūno svorio per parą ir 52,1 valandų.

Tyrimuose *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas ir cDNA P450 fermentus, buvo nustatytas ribotas CYP 3A4 katalizuojamas metabolizmas.

Remiantis 80 mg nitizinono klinikinio sąveikos tyrimo pusiausvyros sąlygomis duomenimis, nitizinonas sukėlė CYP 2C9 substrato tolbutamido AUC_{∞} padidėjimą 2,3 karto, ir tai rodo vidutinį CYP 2C9 slopinimą. Nitizinonas sukėlė chlorzoksazono AUC_{∞} sumažėjimą maždaug 30 %, ir tai rodo silpną CYP 2E1 indukciją. Nitizinonas neslopino CYP 2D6, nes nitizinono vartojimas neveikė metoprololio AUC_{∞} . Furosemido AUC_{∞} padidėjo 1,7 karto, ir tai rodo silpną OAT1/OAT3 slopinimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, nėra tikėtina, kad nitizinas slopintų CYP 1A2, 2C19 arba 3A4 katalizuojamus metabolizmo procesus arba indukuotų CYP 1A2, 2B6 arba 3A4/5. Nėra tikėtina, kad nitizinas slopintų P-gp, BCRP arba OCT2 sukeltą medžiagų pernešimą. Nėra tikėtina, kad nitizino koncentracija plazmoje, pasiekta klinikinėmis sąlygomis, slopintų OATP1B1, OATP1B3 sukeltą medžiagų pernešimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nitizinas pasižymi embriofetaliniu toksiškumu pelėms ir triušiams kliniškai naudojamomis dozėmis. Triušiuose nitizinas sukėlė nuo dozės priklausantį išsigimimų (bambos išvaržų ir gastrošizės) didėjimą pradedant nuo dozės daugiau negu 2,5 karto viršijančios maksimalią žmogui rekomenduotą dozę (2 mg/kg per dieną).

Pelių prenatalinio ir postnatalinio vystimosi bandymas parodė statistiškai reikšmingą jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą skiriant 152 kartus didesnę už žmogui rekomenduojamą dozę ir jauniklių augimo atjunkymo laikotarpiu sumažėjimą skiriant 25 kartus didesnę už maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę. Neigiamas poveikis jauniklių išgyvenamumui pastebėtas nuo 5 mg/kg dozės per parą. Žiurkėms nuo ekspozicijos su penu gautu vaistu, sumažėjo vidutinis jauniklių svoris ir atsirado ragenos pažeidimų.

Tyrimuose *in vitro* neaptikta mutageninio aktyvumo, bet aptiktas silpnas klastogeninis aktyvumas. Nėra jokių *in vivo* genotoksiškumo įrodymų (pelių mikrobranduolių ir pelių kepenų nenumatytos DNR sintezės įvertinimą). Atliekant 26 savaičių kancerogeniškumo tyrimą su transgeninėmis pelėmis (TgrasH2), galimo nitizino kancerogeniškumo nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hipromeliozė
Glicerolis
Polisorbatas 80
Natrio benzoatas (E211)
Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio citratas
Braškių skonio medžiaga (dirbtinė)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje; šiam laikotarpiui praėjus vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.
Laikyti stačią.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

100 ml rudas III tipo stiklo buteliukas su baltu vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu su plomba ir nepažeistumo indikatoriumi. Viename buteliuke yra 90 ml geriamosios suspensijos. Vienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, vienas mažo tankio polietileno buteliuko adapteris ir 3 polipropileno (PP) geriamieji švirkštai (1 ml, 3 ml ir 5 ml).

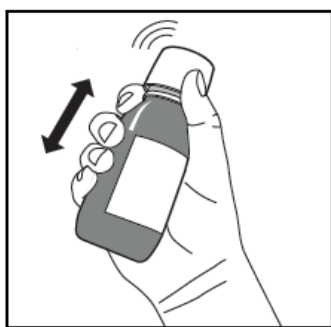
6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš kiekvieną vartojimą reikia atlikti kartotinę vaistinio preparato dispersiją stipriai sukratant. Prieš kartotinę dispersiją vaistinis preparatas gali atrodyti kaip kietos nuosėdos su švelniai opaliniu viršnuosėdiniu skysčio sluoksniu. Dozę reikia įtraukti ir vartoti iš karto po kartotinės dispersijos. Svarbu atidžiai laikytis toliau pateikiamos dozės ruošimo ir vartojimo instrukcijos, kad būtų vartojama tiksli dozė.

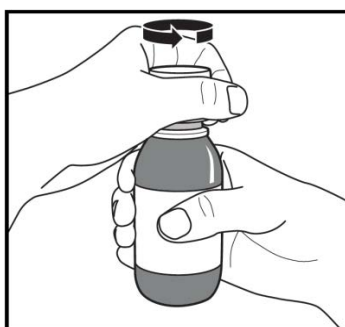
Trys geriamieji švirkštai (1 ml, 3 ml ir 5 ml) pateikiami, kad būtų galima tiksliai išmatuoti skirtingą dozę. Sveikatos priežiūros specialistui rekomenduojama patarti pacientui arba globėjui, kaip naudoti geriamuosius švirkštus, kad būtų sureikštas reikiamas vaistinio preparato kiekis.

Kaip paruošti nepradėtą vaisto buteliuką pirmajam naudojimui

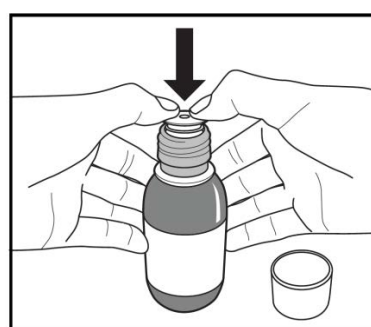
Prieš vartojant pirmąją dozę buteliuką reikia stipriai sukratyti, nes ilgai laikant dalelės bus nusėdusios kaip kietos nuosėdos ant buteliuko dugno.



A pav.



B pav.

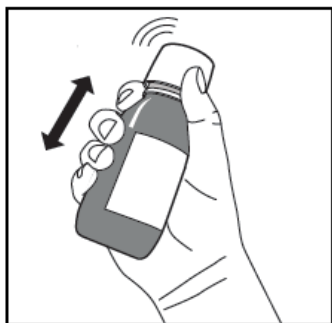


C pav.

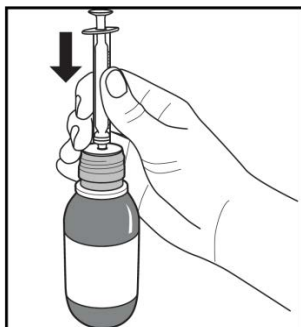
1. Reikia išimti buteliuką iš šaldytuvo, buteliuko etiketėje reikia įrašyti datą, kada buteliukas išimtas iš šaldytuvo.
2. Reikia stipriai pakratyti buteliuką **ne trumpiau nei 20 sekundžių**, kol kietos nuosėdos ant buteliuko dugno visiškai išsisklaidys (A pav.).
3. Reikia nuimti vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį stipriai spustelėjus jį žemyn ir atsukus prieš laikrodžio rodyklę (B pav.).
4. Atidarytą buteliuką reikia pastatyti stačią ant stalo, reikia stipriai ir kuo giliau įstumti plastikinį adapterį į buteliuko kaklelį (C pav.). Reikia užsukti buteliuką vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

Kaip dozuoti vaistą, žr. instrukcijas tolesniame skyriuje „Kaip paruošti vaistinio preparato dozę“.

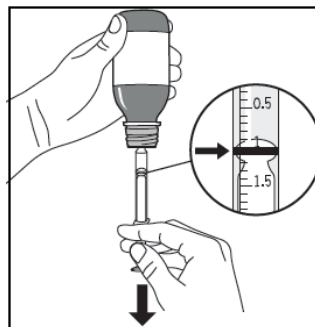
Kaip paruošti vaistinio preparato dozę



D pav.



E pav.



F pav.

1. Reikia stipriai pakratyti buteliuką **ne trumpiau nei 5 sekundes** (D pav.).
2. Paskui reikia iškart atidaryti buteliuką nuimant vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį.
3. Reikia iki galo įstumti stūmoklį į geriamojo švirkšto vidų.
4. Laikant buteliuką stačią, reikia stipriai įstumti geriamąjį švirkštą į adapterio angą buteliuko viršuje (E pav.).
5. Buteliuką su įstatytu geriamuoju švirkštu reikia atsargiai apversti aukštyn dugnu (F pav.).
6. Skirtajai dozei (ml) išsiurbti reikia traukti stūmoklį **lėtai** žemyn, kol viršutinis juodojo žiedo kraštas bus tiesiai sulig dozę žyminčia linija (F pav.). Jeigu užpildytame geriamajame švirkšte matote oro burbuliukų, reikia stumti stūmoklį atgal, kol jie pasišalins. Tada reikia vėl traukti stūmoklį žemyn, kol viršutinis juodojo žiedo kraštas bus tiesiai sulig dozę žyminčia linija.
7. Reikia vėl apversti buteliuką dugnu žemyn ir ištraukti geriamąjį švirkštą atsargiai išsukant jį iš buteliuko.
8. Dozę suvartoti į burną reikia nedelsiant (nepraskiedus), kad geriamajame švirkšte nesusidarytų nuosėdų. Geriamąjį švirkštą tuštinti reikia **lėtai**, kad vartotojas spėtų vaistinį preparatą nuryti; staigiai švirkščiant vaistą švirkštas gali užsikirsti.
9. Iškart po naudojimo reikia užsukti vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį. Buteliuko adapterio išimti nereikia.
10. Buteliuką galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje arba šaldytuve.

Valymas

Geriamąjį švirkštą reikia išplauti vandeniu **nedelsiant**. Ištraukus stūmoklį iš cilindro reikia praskalauti abi dalis vandeniu. Reikia papurtyti, kad pasišalintų vandens perteklius ir palikti išrinktą geriamąjį švirkštą išdžiūti iki kitos dozės; tada švirkštą reikia vėl surinkti.

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/04/303/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. vasario 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. sausio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

2 mg; 5 mg, 10 mg ir 20 mg kietosios kapsulės:

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

4 mg/ml geriamoji suspensija:

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orfadin 2 mg kietosios kapsulės
Orfadin 5 mg kietosios kapsulės
Orfadin 10 mg kietosios kapsulės
Orfadin 20 mg kietosios kapsulės
Nitizinonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 2 mg nitizinono.
Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg nitizinono.
Kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg nitizinono.
Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg nitizinono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: { numeris }
SN: { numeris }
NN: { numeris }

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKŲ ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Orfadin 2 mg kietosios kapsulės
Orfadin 5 mg kietosios kapsulės
Orfadin 10 mg kietosios kapsulės
Orfadin 20 mg kietosios kapsulės
Nitizinonas
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

5. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

2 mg: Laikyti šaldytuve. Vaistą galima laikyti vieną 2 mėnesių laikotarpį ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje; šiam laikotarpiui praėjus vaistą reikia išmesti.
Išėmimo iš šaldytuvo data:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Laikyti šaldytuve. Vaistą galima laikyti vieną 3 mėnesių laikotarpį ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje; šiam laikotarpiui praėjus vaistą reikia išmesti.
Išėmimo iš šaldytuvo data:

6. SERIJOS NUMERIS

Lot

7. KIEKIS VIENETAI

60 kapsulių

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orfadin 4 mg/ml geriamoji suspensija
Nitizinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

1 ml yra 4 mg nitizino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
1 buteliukas, kurio tūris 90 ml; 1 buteliuko adapteris; 3 geriamieji švirkštai (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti stačią.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/303/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Orfadin 4 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKŲ ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orfadin 4 mg/ml geriamoji suspensija
Nitizinonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml yra 4 mg nitizinono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
90 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti stačią.
Vaistą galima laikyti 2 mėnesius ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje; šiam laikotarpiui praėjus vaistą reikia išmesti.

Išėmimo iš šaldytuvo data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/303/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Orfadin 2 mg kietosios kapsulės
Orfadin 5 mg kietosios kapsulės
Orfadin 10 mg kietosios kapsulės
Orfadin 20 mg kietosios kapsulės
Nitizinonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytojų arba vaistininkui Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Orfadin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Orfadin
3. Kaip vartoti Orfadin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Orfadin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Orfadin ir kam jis vartojamas

Veiklioji Orfadin medžiaga yra nitizinonas. Šis vaistas yra naudojamas suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (bet kokio amžiaus intervalo) paveldimai 1 tipo tirozinemijai gydyti.

Sergant šia liga, Jūsų organizmas negali iki galo suskaidyti aminorūgšties tirozino (amino rūgštys yra mūsų baltymų statybiniai elementai), todėl organizme formuojasi žalingos medžiagos. Šios medžiagos kaupiasi Jūsų organizme. Orfadin užblokuoja tirozino suskaidymą ir taip neleidžia formuotis žalingoms medžiagoms.

Vartojant šį vaistą, reikia laikytis specialios dietos, kadangi tirozinas lieka Jūsų organizme. Šios specialios dietos metu valgomas maistas, kuriame yra žemas tirozino ir fenilalanino (dar vienos aminorūgšties) kiekis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Orfadin

Orfadin vartoti negalima:

- jeigu yra alergija nitizinonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Vartojant šį vaistą negalima žindyti, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Orfadin.

- Prieš pradėdant gydymą nitizinonu ir reguliariai gydymo metu Jūsų akis tikrins oftalmologas. Jeigu paraudonuoja akys ar pastebimas kitoks poveikis akims, iš karto kreipkitės į gydytoją ir pasitikrinkite akis. Problemos su akimis (žr. 4 skyrių) gali būti signalas, kad dietos režimas yra netinkamas.

Gydymo metu Jums bus imami kraujo mėginiai, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas yra sėkmingas ir tinkamas, ir kad įsitikintų, kad nėra jokių pašalinių efektų, galinčių sukelti kraujo ligas.

Taip pat Jums bus reguliariai tikrinamos kepenys, kadangi liga veikia kepenis.

Jūsų gydytojas turi Jus sekti kas 6 mėnesius. Pasireiškus bet kokiems šalutiniams poveikiams, rekomenduojama sutrumpinti šiuos intervalus.

Kiti vaistai ir Orfadin

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Orfadin gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui, pvz.:

- vaistų nuo epilepsijos (pvz., fenitoino);
- vaistų nuo kraujo krešėjimo (pvz., varfarino).

Orfadin vartojimas su maistu

Jei vaistą nuo gydymo pradžios vartojate su maistu, rekomenduojama, kad tai tęstumėte ir toliau gydymo kurso metu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šio vaisto vartojimo saugumo tyrimai nėščioms ir žindančioms moterims nebuvo atlikti.

Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju. Jeigu pastojote, iš karto kreipkitės į gydytoją.

Jeigu vartojate šį vaistinį preparatą, žindyti negalima, žr. skyrių „Orfadin vartoti negalima“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tačiau, jei pasireiškia regėjimą veikiančių nepageidaujamų reakcijų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol Jūsų regėjimas netaps normalus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

3. Kaip vartoti Orfadin

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą šiuo vaistu pradėti ir prižiūrėti visada turi gydytojas, turintis ligos (paveldimosios 1-ojo tipo tirozinemijos) gydymo patirties.

Rekomenduojamoji bendroji paros dozė yra 1 mg/kg kūno svorio, vartojama per burną. Gydytojas pritaikys dozę Jums individualiai.

Rekomenduojama vartoti dozę vieną kartą per parą. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Jeigu kapsules praryti sunku, kapsulę galima atidaryti ir sumaišyti miltelius su nedideliu kiekiu vandens arba specialiai paruošto maisto prieš pat praryjant.

Ką daryti pavartojus per didelę Orfadin dozę?

Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką.

Pamiršus pavartoti Orfadin

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Orfadin

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją. Nepsitarę su gydytoju, nekeiskite dozės ir nenutraukite gydymo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kokį su akimis susijusį šalutinį poveikį nedelsiant pasakykite savo gydytojui, kad būtų iširtos akys. Gydantis nitizinonu kraujyje padidėja tirozino, todėl gali atsirasti su akimis susijusių simptomų. Dažnas su akimis susijęs šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių), kurį sukėlė padidėjęs tirozino lygis yra: akies junginės uždegimas (konjunktyvitas), ragenos drumstis ir uždegimas (keratitas), padidėjęs jautrumas šviesai (fotofobija) ir akių skausmas. Akies voko uždegimas (blefaritas – tai nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Kitas dažnas šalutinis poveikis

- Sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius (trombocitopenija) ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukopenija), tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių trūkumas (granulocitopenija).

Kitas nedažnas šalutinis poveikis

- Padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukocitozė),
- Niežulys, odos uždegimas (eksfoliacinis dermatitas), išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Orfadin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ atitinkamai nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Vaistą galima laikyti vieną 2 mėnesių (2 mg kapsulės) ar 3 mėnesių (5 mg, 10 mg ir 20 mg kapsulės) laikotarpį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Paskui vaistą reikia išmesti.

Nepamirškite ant buteliuko pažymėti datos, kada preparatas buvo išimtas iš šaldytuvo.

Vaistų likučių negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Orfadin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nitizinas.
Orfadin 2 mg: vienoje kapsulėje yra 2 mg nitizino.
Orfadin 5 mg: vienoje kapsulėje yra 5 mg nitizino.
Orfadin 10 mg: vienoje kapsulėje yra 10 mg nitizino.
Orfadin 20 mg: vienoje kapsulėje yra 20 mg nitizino.
- Pagalbinės medžiagos
Kapsulės turinys:
Pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų)
Kapsulės apvalkalas:
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Spaustuviniai dažai:
Geležies oksidas (E 172)
Šelakas
Propilenglikolis
Amonio hidroksidas

Orfadin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietosios kapsulės yra baltai matinės, pagamintos iš želatinos, su įspaustu juodu įrašu „NTBC“ ir stiprumu „2 mg“, „5 mg“, „10 mg“ arba „20 mg“. Kapsulėje yra baltų ar balkšvos spalvos miltelių.

Kapsulės supakuotos į plastmasinius buteliukus su pirmojo atidarymo kontrolės uždoriais. Kiekviename buteliuke yra 60 kapsulių.

Registruotojas

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Orfadin 4 mg/ml geriamoji suspensija

Nitizinonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininkui Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Orfadin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Orfadin
3. Kaip vartoti Orfadin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Orfadin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Orfadin ir kam jis vartojamas

Veiklioji Orfadin medžiaga yra nitizinonas. Šis vaistas yra naudojamas suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (bet kokio amžiaus intervalo) paveldimai 1 tipo tirozinemijai gydyti.

Sergant šia liga, Jūsų organizmas negali iki galo suskaidyti aminorūgšties tirozino (amino rūgštys yra mūsų baltymų statybiniai elementai), todėl organizme formuojasi žalingos medžiagos. Šios medžiagos kaupiasi Jūsų organizme. Orfadin užblokuoja tirozino suskaidymą ir taip neleidžia formotis žalingoms medžiagoms.

Vartojant šį vaistą, reikia laikytis specialios dietos, kadangi tirozinas lieka Jūsų organizme. Šios specialios dietos metu valgomas maistas, kuriame yra žemas tirozino ir fenilalanino (dar vienos aminorūgšties) kiekis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Orfadin

Orfadin vartoti negalima:

- jeigu yra alergija nitizinonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Vartojant šį vaistą negalima žindyti, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Orfadin.

- Prieš pradėdant gydymą nitizinonu ir reguliariai gydymo metu Jūsų akis tikrins oftalmologas. Jeigu paraudonuoja akys ar pastebimas kitoks poveikis akims, iš karto kreipkitės į gydytoją ir pasitikrinkite akis. Problemos su akimis (žr. 4 skyrių) gali būti signalas, kad dietos režimas yra netinkamas.

Gydymo metu Jums bus imami kraujo mėginiai, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas yra sėkmingas ir tinkamas, ir kad įsitikintų, kad nėra jokių pašalinių efektų, galinčių sukelti kraujo ligas.

Taip pat Jums bus reguliariai tikrinamos kepenys, kadangi liga veikia kepenis.

Jūsų gydytojas turi Jus sekti kas 6 mėnesius. Pasireiškus bet kokiems šalutiniams poveikiams, rekomenduojama sutrumpinti šiuos intervalus.

Kiti vaistai ir Orfadin

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Orfadin gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui, pvz.:

- vaistų nuo epilepsijos (pvz., fenitoino);
- vaistų nuo kraujo krešėjimo (pvz., varfarino).

Orfadin vartojimas su maistu

Geriamąją suspensiją rekomenduojama vartoti su maistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šio vaisto vartojimo saugumo tyrimai nėščioms ir žindančioms moterims nebuvo atlikti.

Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju. Jeigu pastojote, iš karto kreipkitės į gydytoją.

Jeigu vartojate šį vaistinį preparatą, žindyti negalima, žr. skyrių „Orfadin vartoti negalima“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tačiau, jei pasireiškia regėjimą veikiančių nepageidaujamų reakcijų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol Jūsų regėjimas netaps normalus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Orfadin sudėtyje yra natrio, glicerolio ir natrio benzoato

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,7 mg (0,03 mmol) natrio.

20 ml geriamosios suspensijos (10 g glicerolio) arba didesnė dozė gali sukelti galvos skausmą, skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Natrio benzoatas gali padidinti geltą (pageltusi oda ir akys) neišnešiotiems ir išnešiotiems naujagimiams, kuriems yra gelta, bei gali išsivystyti naujagimių gelta (smegenų pažeidimas dėl bilirubino sankaupos smegenyse). Bus atidžiai stebimas bilirubino (medžiagos, kurios didelis kiekis sukelia odos pageltimą) kiekis naujagimio plazmoje. Jeigu šis kiekis bus labai padidėjęs, ypač neišnešiotiems pacientams, kuriems yra tokių rizikos veiksnių kaip acidozė (per mažas kraujo pH) ir mažas albumino (kraujo baltymo) kiekis, bus apsvarstyta galimybė gydyti Orfadin kapsulėmis vietoje geriamosios suspensijos, kol normalizuosis bilirubino kiekis plazmoje.

3. Kaip vartoti Orfadin

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Atidžiai laikykitės toliau pateiktų nurodymų dozės paruošimui ir skyrimui, kad būtų užtikrinta tiksli skiriama dozė.

Gydymą šiuo vaistu pradėti ir prižiūrėti visada turi gydytojas, turintis ligos (paveldimosios 1-ojo tipo tirozinemijos) gydymo patirties.

Rekomenduojamoji bendroji paros dozė yra 1 mg/kg kūno svorio, vartojama per burną. Gydytojas pritaikys dozę Jums individualiai.

Rekomenduojama vartoti dozę vieną kartą per parą. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Nepraskiesta geriamoji suspensija vartojama geriamuoju švirkštu suleidžiant tiesiai į burną.

Orfadin negalima skirti kaip injekciją. Nejunkite adatos prie švirkšto.

Kaip paruošti dozę, kurią reikia suvartoti

Gydytojas Jums turi skirti dozę **suspensijos ml**, o ne mg. Tai daroma todėl, kad geriamasis švirkštas, naudojamas išsiurbti iš buteliuko tinkamą dozę, sužymėtas mililitrais (ml). **Jeigu Jums skyrė dozę miligramais (mg), kreipkitės patarimo į vaistininką arba gydytoją.**

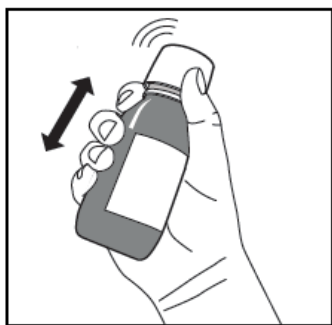
Pakuotėje yra vaistų buteliukas su dangteliu, buteliuko adapteris ir trys geriamieji švirkštai (1 ml, 3 ml ir 5 ml). Vaistui suvartoti visada naudokite vieną iš pakuotėje esančių geriamųjų švirkštų.

- 1 ml tūrio geriamasis švirkštas (mažiausias geriamasis švirkštas) sužymėtas nuo 0,1 ml iki 1 ml mažomis 0,01 ml padalomis. Juo matuojamos dozės, lygios 1 ml arba mažesnės.
- 3 ml tūrio geriamasis švirkštas (vidutinio dydžio geriamasis švirkštas) sužymėtas nuo 1 ml iki 3 ml mažomis 0,1 ml padalomis. Juo matuojamos dozės, didesnės nei 1 ml ir iki 3 ml.
- 5 ml tūrio geriamasis švirkštas (didžiausias geriamasis švirkštas) sužymėtas nuo 1 ml iki 5 ml mažomis 0,2 ml padalomis. Juo matuojamos dozės, didesnės nei 3 ml.

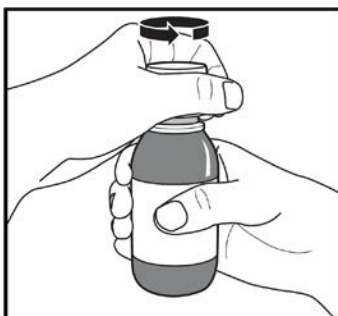
Vartojant vaisto svarbu naudoti tinkamą geriamąjį švirkštą. Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas, atsižvelgdami į skirtąją dozę, patars, kokį geriamąjį švirkštą naudoti.

Kaip paruošti nepradėtą vaisto buteliuką pirmajam naudojimui

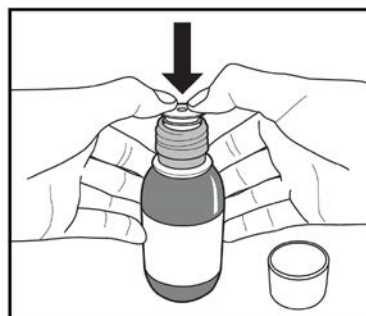
Prieš vartodami pirmąją dozę stipriai sukratykite buteliuką, nes ilgai laikant dalelės bus nusėdusios kaip kietos nuosėdos ant buteliuko dugno. Laikykites toliau pateiktos instrukcijos:



A pav.



B pav.

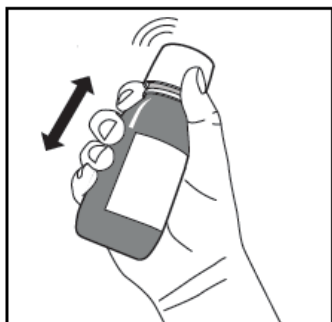


C pav.

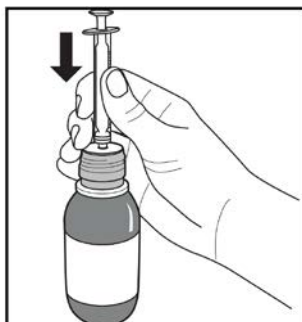
1. Išimkite buteliuką iš šaldytuvo. Buteliuko etiketėje įrašykite datą, kada buteliukas išimtas iš šaldytuvo.
2. Stipriai pakratykite buteliuką **ne trumpiau nei 20 sekundžių**, kol kietos nuosėdos ant buteliuko dugno visiškai išsisklaidys (A pav.).
3. Nuimkite vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį stipriai spustelėję jį žemyn ir atsukdami prieš laikrodžio rodyklę (B pav.).
4. Atidarytą buteliuką pastatykite stačią ant stalo. Stipriai ir kuo giliau įstumkite plastikinį adapterį į buteliuką kaklelį (C pav.) ir užsukite buteliuką vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

Kaip dozuoti vaistą žr. instrukcijas tolesniame skyriuje „Kaip paruošti vaisto dozę“

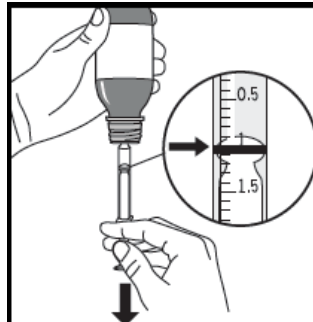
„Kaip paruošti vaisto dozę“



D pav.



E pav.



F pav.

1. Stipriai pakratykite buteliuką ne trumpiau nei 5 sekundes (D pav.).
2. Paskui iškart atsukite buteliuką ir nuimkite vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį.
3. Iki galo įstumkite stūmoklį į geriamojo švirkšto vidų.
4. Laikydami buteliuką stačią, stipriai įstumkite geriamąjį švirkštą į angą buteliuko viršuje (E pav.).
5. Buteliuką su įstatytu geriamuoju švirkštu atsargiai apverskite aukštyn dugnu (F pav.).
6. Skirtajai dozei (ml) įsiurbti traukite stūmoklį **lėtai** žemyn, kol viršutinis juodojo žiedo kraštas bus tiesiai sulig dozę žyminčia linija (F pav.). Jeigu užpildytame geriamajame švirkšte matote oro burbuliukų, stumkite stūmoklį atgal, kol jie pasišalins. Tada vėl traukite stūmoklį žemyn, kol viršutinis juodojo žiedo kraštas bus tiesiai sulig dozę žyminčia linija.
7. Vėl apverskite buteliuką dugnu žemyn. Ištraukite geriamąjį švirkštą atsargiai išsukdami jį iš buteliuko.
8. Dozę suvartoti per burną reikia nedelsiant (nepraskiedus), kad geriamajame švirkšte nesusidarytų nuosėdų. Geriamąjį švirkštą tuštinti reikia **lėtai**, kad vartotojas spėtų vaistą nuryti; staigiai švirkščiant vaistą švirkštas gali užsikirsti.
9. Iškart po naudojimo užsukite vaikų sunkiai atidaromą užsukamąjį dangtelį. Buteliuko adapterio išimti nereikia.
10. Buteliuką galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Valymas

Geriamąjį švirkštą išplaukite vandeniu **nedelsdami**. Ištraukę stūmoklį iš cilindro praskalaukite abi dalis vandeniu. Papurtykite, kad pasišalintų vandens perteklius ir palikite išrinktą geriamąjį švirkštą išdžiūti iki kitos dozės; tada švirkštą vėl surinkite.

Ką daryti pavartojus per didelę Orfadin dozę?

Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką.

Pamiršus pavartoti Orfadin

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Orfadin

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją. Nepasitarę su gydytoju, nekeiskite dozės ir nenutraukite gydymo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kokį su akimis susijusį šalutinį poveikį nedelsiant pasakykite savo gydytojui, kad būtų iširtos akys. Gydantis nitizinonu kraujyje padidėja tirozino, todėl gali atsirasti su akimis susijusių simptomų. Dažnas su akimis susijęs šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių), kurį sukėlė padidėjęs tirozino lygis yra: akies junginės uždegimas (konjunktyvitas), ragenos drumstis ir uždegimas (keratitas), padidėjęs jautrumas šviesai (fotofobija) ir akių skausmas. Akies voko uždegimas (blefaritas – tai nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Kitas dažnas šalutinis poveikis

- Sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius (trombocitopenija) ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukopenija), tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių trūkumas (granulocitopenija).

Kitas nedažnas šalutinis poveikis

- Padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukocitozė),
- Niežulys, odos uždegimas (eksfoliacinis dermatitas), išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Orfadin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ atitinkamai nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikykite buteliuką stačią.

Pirmą kartą atidarius, preparatą galima laikyti vieną 2 mėnesių laikotarpį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Paskui preparatą reikia išmesti.

Nepamirškite ant buteliuko pažymėti datos, kada preparatas buvo išimtas iš šaldytuvo.

Vaistų likučių negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Orfadin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nitizinonas. Viename ml yra 4 mg nitizinono.
- Kitos medžiagos yra hipromeliozė, glicerolis (žr. 2 skyrių), polisorbatas 80, natrio benzoatas (E211) (žr. 2 skyrių), citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas (žr. 2 skyrių), braškių skonio medžiaga (dirbtinė) ir išgrynintas vanduo.

Orfadin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Geriamoji suspensija yra balta, šiek tiek tirštesnė nepermatoma suspensija. Prieš sukratant buteliuką ji gali atrodyti kaip kietos nuosėdos buteliuko dugne ir švelniai opalinis skystis.

Vaistas tiekiamas 100 ml rudojo stiklo buteliuke su baltu vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

Viename buteliuke yra 90 ml suspensijos.

Vienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, vienas buteliuko adapteris ir trys geriamieji švirkštai.

Registruotojas

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Švedija

Gamintojas

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Švedija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.