

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orfadin 2 mg cietās kapsulas  
Orfadin 5 mg cietās kapsulas  
Orfadin 10 mg cietās kapsulas  
Orfadin 20 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 2 mg nitisinona (*nitisinone*).  
Viena kapsula satur 5 mg nitisinona (*nitisinone*).  
Viena kapsula satur 10 mg nitisinona (*nitisinone*).  
Viena kapsula satur 20 mg nitisinona (*nitisinone*).  
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.  
Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (6x16 mm), uz kapsulas korpusa iespiests uzraksts melnā krāsā „NTBC 2mg”.  
Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (6x16 mm), uz kapsulas korpusa iespiests uzraksts melnā krāsā „NTBC 5mg”.  
Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (6x16 mm), uz kapsulas korpusa iespiests uzraksts melnā krāsā „NTBC 10mg”.  
Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (6x16 mm), uz kapsulas korpusa iespiests uzraksts melnā krāsā „NTBC 20mg”.  
Kapsulas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušo un pediatriko (jebkurā vecuma diapazonā) pacientu ārstēšana, kam ir apstiprināta iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas (HT-1) diagnoze, kombinācijā ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem diētā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Nitisinona terapija uzsākama un terapijas gaita jāuzrauga terapeitam ar pieredzi HT-1 pacientu ārstēšanā.

#### Devas

Visu slimības genotipu ārstēšana ir jāuzsāk maksimāli agrīnā stadijā, kas palielina vispārējo izdzīvošanu un novērš tādu iespējamo blakusparādību rašanos, kā aknu mazspēja, aknu vēzis un nieru slimība. Papildus nitisinona terapijai nepieciešama fenilalanīna un tirozīna samazināšana uzturā, kā arī jāseko aminoskābju līmenim plazmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamā sākotnējā dienas deva pediatrikā un pieaugušo populācijā, lietojot iekšķīgi, ir 1 mg/kg ķermeņa masas. Nitisinona devas ir jānosaka individuāli. Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs dienā.

### *Devu pielāgošana*

Veicot regulāro novērošanu, ieteicams sekot suksinilacetona līmenim urīnā, aknu darbības rādītājiem un alfa-fetoproteīna līmenim (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja mēnesi pēc nitisinona ārstēšanas kursa sākuma, urīnā vēl joprojām ir atrodams suksinilacetons, nitisinona deva ir jāpalielina līdz 1,5 mg/kg ķermeņa masas/dienā. Iespējams, ka pēc visu bioloģisko parametru izvērtēšanas dienas deva būs jāpalielina līdz 2 mg/kg ķermeņa masas dienā. Šī deva ir jāuzskata par maksimālo devu visiem pacientiem.

Ja bioķīmiskā iedarbība ir apmierinoša, deva ir jāpielāgo tikai atbilstoši ķermeņa masas pieaugumam.

Tomēr, papildus augstāk minētajiem testiem, terapijas uzsākšanas laikā, pārejot no devu lietošanas divas reizes dienā uz lietošanu reizi dienā vai arī pasliktināšanās gadījumā, būtu ciešāk jāseko visiem pieejamajiem bioķīmiskajiem parametriem (t.i., suksinilacetona līmenim plazmā, urīna 5-aminolevulinātam (ALA) un eritrocītu porfobilinogēna (PBG)-sintēzes aktivitātēm.

### *Īpašas populācijas*

Nav speciālu ieteikumu par devām gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

### *Pediātriskā populācija*

Ieteicamā deva mg/kg ķermeņa masas bērniem un pieaugušiem ir tāda pati.

Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs dienā.

### Lietošanas veids

Kapsulu var atvērt un tieši pirms lietošanas tās saturu izšķīdināt nelielā ūdens daudzumā vai speciāla sastāva pārtikā.

Orfadin ir pieejams arī kā 4 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai pediātriskiem pacientiem, kuriem ir grūtības norīt kapsulas.

Ja nitisinona terapija ir sākta, lietojot to kopā ar uzturu, šo lietošanas veidu ir ieteicams turpināt regulārā veidā, skatīt 4.5. apakšpunktu.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Mātes, kas lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Tirozīna līmeņa novērošana plazmā

Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri, vismaz reizi gadā, ieteicama redzes pārbaude ar spraugas lampu. Pacientam, kam nitisinona terapijas laikā novērojami redzes traucējumi, nekavējoties nepieciešama oftalmologa konsultācija. Ir jāpārliciecinās, ka šis pacients ievēro viņam noteikto diētu un jānosaka tirozīna koncentrācijas līmenis plazmā.

Ja tirozīna līmenis plazmā pārsniedz 500 mikromol/l, ir nosakāma stingrāka tirozīna un fenilalanīna diēta. Tirozīna līmeņa plazmā samazināšanai nav ieteicams samazināt vai pārtraukt nitisinona lietošanu, jo metaboliskais defekts var izraisīt pacienta klīnisko rādītāju pasliktināšanos.

### Aknu darbības novērošana

Regulāri veicama aknu darbības pārbaude, veicot aknu darbības testus un aknu vizualizāciju. Tāpat ieteicama ir alfa-fetoproteīna koncentrācijas serumā noteikšana. Alfa-fetoproteīna koncentrācija serumā var norādīt uz ārstēšanas nepiemērotību. Pacientiem ar paaugstinātu alfa-fetoproteīna daudzumu vai mezgliņu veidošanās pazīmēm aknās veicamas pārbaudes, lai izslēgtu ļaundabīgu veidojumu rašanos aknās.

#### Trombocītu un balto asins ķermenīšu (BAK) skaita novērošana

Ieteicama regulāra trombocītu un balto asins šūnu skaita pārbaude, jo klīnisko pētījumu laikā novēroti daži atgriezeniskas trombocitopēnijas un leukopēnijas gadījumi.

Ārsta pārbaudes nepieciešams veikt reizi 6 mēnešos; blakusparādību gadījumā ārsta pārbaudes tiek rekomendēts veikt biežāk.

#### Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nitisinons ir vidēji spēcīgs CYP 2C9 inhibitors. Tāpēc ārstēšana ar nitisinonu var palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē CYP 2C9. Pacienti, kuri vienlaicīgi ar nitisinonu lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras metabolizē CYP 2C9, piemēram, varfarīnu vai fenitoīnu, rūpīgi jāuzrauga. Var būt nepieciešama šo vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*In vitro* pētījumos noteikts, ka CYP 3A4 metabolizē nitisinonu, tāpēc, lietojot nitisinonu vienlaikus ar šī enzīma inducētājiem vai kavētājiem, var būt nepieciešama devas korekcija.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons ir vidēji spēcīgs CYP 2C9 inhibitors (tolbutamīda AUC palielinājās 2,3 reizes), tāpēc ārstēšana ar nitisinonu var palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē CYP 2C9 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nitisinons ir vājš CYP 2E1 induktors (hlorzoksazona AUC samazinājās par 30%) un vājš OAT1 un OAT3 inhibitors (furosemīda AUC palielinājās 1,7 reizes), bet nitisinons neinhibē CYP 2D6 (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Oficiāli mijiedarbības pētījumi Orfadin cietajām kapsulām kopā ar uzturu nav veikti. Tomēr nitisinons ir ticis lietots kopā ar uzturu efektivitātes un drošuma datu izstrādes laikā. Tādēļ gadījumā, ja nitisinona terapija ar Orfadin cietajām kapsulām ir sākta, lietojot to kopā ar uzturu, šo lietošanas veidu ir ieteicams turpināt regulārā veidā, skatīt 4.2. apakšpunktu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par nitisinona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Orfadin grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar nitisinonu.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nitisinons izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši, ka nitisinona atrašanās pienā rada nelabvēlīgus pēcdzemdību efektus. Tādēļ mātes, kas lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nevar izslēgt risku attiecībā uz zīdaini (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Nav datu par nitisinona ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Orfadin maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar acīm (skatīt 4.8. apakšpunktu), var ietekmēt redzi. Ja redze ir ietekmēta, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr šis simptoms nav mazinājies.

## 4.8. Nevēlamās blakusparādības

### Drošuma profila kopsavilkums

Pēc savas iedarbības veida nitisinons paaugstina tirozīna līmeni visiem ar nitisinonu ārstētajiem pacientiem. Tāpēc tādas ar acīm saistītas nevēlamās blakusparādības kā konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs, kas saistītas ar paaugstinātu tirozīna līmeni, ir bieži novērotas. Citas bieži novērotas nevēlamās blakusparādības ietver trombocitopēniju, leukopēniju un granulocitopēniju. Eksfoliatīvu dermatītu novēro retāk.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, klasificējot pēc MedDRA orgānu sistēmas grupas un to absolūtā novērošanas biežuma, balstās uz klīniskā pētījuma un pēcreģistrācijas lietošanas datiem. Biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

MedDRA orgānu sistēma grupa	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija, leukopēnija, granulocitopēnija
	Retāk	Leikocitoze
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs
	Retāk	Blefarīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Eksfoliatīvs dermatīts, eritematozi izsitumi, nieze
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts tirozīna līmenis

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nitisinona terapija izraisa paaugstinātu tirozīna līmeni. Paaugstināts tirozīna līmenis saistīts ar tādām ar acīm saistītām nevēlamām blakusparādībām kā radzenes apduļķošanās un hiperkeratotiskie bojājumi. Tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem uzturā vajadzētu ierobežot ar šāda veida tirozinēmiju saistīto, toksicitāti, samazinot tirozīna līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos granulocitopēnija tikai retāk bija smaga ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ), un tā nebija saistīta ar infekcijām. Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja MeDRA orgānu sistēmu grupu „Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi”, pārgāja pēc ilgstošas nitisinona terapijas.

### Pediātriskā populācija

Drošuma profils galvenokārt pamatots pediātriskajā populācijā, jo nitisinona terapija jāsāk, tiklīdz ir diagnosticēta iedzimta 1. tipa (HT-1) tirozinēmija. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas dati neliecina, ka drošuma profils atšķiras dažādām pediātriskās populācijas apakšgrupām vai atšķiras no drošuma profila pieaugušajiem pacientiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Nejauši norijot nitisinonu, cilvēkam, kas uzturā lieto pārtiku bez tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem, var paaugstināties tirozīna līmenis. Paaugstināts tirozīna līmenis var izraisīt acu, ādas un nervu sistēmas toksicitāti. Tirozīna un fenilalanīna ierobežošanai diētā vajadzētu samazināt

toksicitāti, kas saistīta ar tirozinēmiju. Informācija par īpašu ārstēšanu pārdozēšanas gadījumā nav pieejama.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi. Dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16A X04.

#### Darbības mehānisms

Iedzimta 1.tipa (HT-1) tirozinēmijas bioķīmiskais defekts ir fumarilacetoacetāta hidrolīzes trūkums, kas ir pēdējais enzīms tirozīna katabolisma ceļā. Nitisinons ir konkurējošs 4-hidroksifenilpiruvāta dioksigenāzes inhibitors, enzīms, kas tirozīna katabolisma ceļā ir pirms fumarilacetoacetāta hidrolīzes. Nomācot normālo tirozīna katabolismu pacientos ar HT-1, nitisinons novērš toksisko starpproduktu maleilacetoacetāta un fumarilacetoacetāta uzkrāšanos. Pacientiem ar HT-1 šie starpprodukti tiek pārvērsti toksiskajos suksinilacetona un suksinilacetoacetāta metabolītos. Suksinilacetons nomāc porfīrīna sintēzes ceļu, kas rada 5-aminolevulinātu uzkrāšanos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Nitisinona terapija normalizē porfīrīna metabolismu ar normālu eritrocītu porfobilinogēna sintēzes aktivitāti un urīna 5-aminolevulinātu, samazinātu suksinilacetona izdalīšanos urīnā, palielinātu tirozīna koncentrāciju plazmā un palielinātu fenolskābju izdalīšanos urīnā. Pēc klīnisko pētījumu datiem novērots, ka vairāk kā 90% pacientu suksinilacetona daudzums urīnā bija normalizējies pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Ja nitisinona deva ir noteikta pareizi, suksinilacetona nevajadzētu būt nosakāmos daudzumos ne urīnā, ne plazmā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskais pētījums bija atklāts un nekontrolēts. Lietošanas biežums šajā pētījumā bija divas reizes dienā. Dzīvildzes iespējamība pēc 2, 4 un 6 gadus ilgas nitisinona terapijas ir apkopota tālāk tabulā.

NTBC pētījums (N=250)			
Vecums terapijas sākumā	2 gadi	4 gadi	6 gadi
≤ 2 mēneši	93%	93%	93%
≤ 6 mēneši	93%	93%	93%
> 6 mēneši	96%	95%	95%
Kopumā	94%	94%	94%

Dati no pētījuma, kuru izmantoja kā vēsturiskās kontroles elementu (van Spronsen u.c., 1994), uzrādīja šādus dzīvildzes iespējamības datus.

Vecums, kad parādījās simptomi	1 gads	2 gadi
< 2 mēneši	38%	29%
> 2-6 mēneši	74%	74%
> 6 mēneši	96%	96%

Tika atklāts, ka ārstēšana ar nitisinonu samazina aknu karcinomas (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rašanās iespēju, ja salīdzina iepriekšējos datus, kad ārstēšanai izmantoja tikai uztura ierobežojumus. Tika atklāts, ka savlaicīgi uzsākot ārstēšanu, samazinās aknu karcinomas attīstības risks.

Iespējamība, ka 2, 4 un 6 gadu laikā nebūs HCC recidīva, terapijas sākumā lietojot nitisinonu pacientiem 24 mēnešu vecumā vai jaunākiem un tiem, kuri vecāki par 24 mēnešiem, ir parādīta šajā tabulā.

NTBC pētījums (N=250)							
	Pacientu skaits				Iespējamība, ka nebūs HCC recidīva (95% ticamības intervāls)		
	sākumā	pēc 2 gadiem	pēc 4 gadiem	pēc 6 gadiem	pēc 2 gadiem	pēc 4 gadiem	pēc 6 gadiem
Visi pacienti	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Sākšanas vecums ≤ 24 mēneši	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Sākšanas vecums > 24 mēneši	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Starptautiskā izpētē par HT-1 pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar uztura ierobežojumiem, tika konstatēts, ka ar HCC diagnosticēti 18% no visiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem.

Tika veikts pētījums, lai 19 pacientiem ar HT-1 novērtētu PK, efektivitāti un drošumu lietošanai reizi dienā, salīdzinot ar lietošanu divas reizes dienā. Klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamās blakusparādībās vai atšķirības citos drošuma novērtējumos starp lietošanu reizi dienā un divām reizēm dienā netika novērotas. Nevienam pacientam terapijas beigās pēc lietošanas reizi dienā nebija nosakāms suksinilacetona (SA) līmenis. Pētījums norādīja, ka lietošana reizi dienā ir droša un efektīva visa vecuma pacientiem. Tomēr dati par lietošanu pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Oficiāli pētījumi, kas saistīti ar nitisinona absorbciju, izplatīšanos, metabolismu un elimināciju nav veikti. 10 veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem, pēc nitisinona kapsulas vienas devas (1 mg/kg ķermeņa masas) lietošanas terminālais nitisinona pusperiods (vidējais) plazmā bija 54 stundas (diapazonā no 39 līdz 86 stundām). Farmakokinētiskā analīze populācijā tika veikta 207 HT-1 grupas pacientiem. Klīrenss un pusperiods noteikts attiecīgi 0,0956 l/kg ķermeņa masas/dienā un 52,1 stunda.

*In vitro* pētījumi, kuros izmantotas cilvēka aknu mikrosomas un cDNA-izteiktie P450 enzīmi ir uzrādījuši ierobežotu ar CYP 3A4-pastarpinātu metabolismu.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons 2,3 reizes palielināja CYP 2C9 substrāta tolbutamīda  $AUC_{\infty}$ , kas liecina par vidēji spēcīgu CYP 2C9 inhibīciju. Nitisinons par aptuveni 30% samazināja hlorzoksazona  $AUC_{\infty}$ , kas liecina par vāju CYP 2E1 indukciju. Nitisinons neinhibē CYP 2D6, jo nitisinona lietošana neietekmēja metoprolola  $AUC_{\infty}$ . Furosemīda  $AUC_{\infty}$  palielinājās 1,7 reizes, liecinot par vāju OAT1/OAT3 inhibīciju (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nitisinonam nevajadzētu nomākt CYP 1A2, 2C19 vai 3A4 mediēto metabolismu vai inducēt CYP 1A2, 2B6 vai 3A4/5. Nitisinonam nevajadzētu inhibēt P-gp, BCRP vai OCT2 mediēto transportu. Nav paredzams, ka nitisinona koncentrācija plazmā, kas tiek sasniegta klīniskas lietošanas apstākļos, varētu inhibēt OATP1B1, OATP1B3 mediēto transportu.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nitisinona lietošana ir uzrādījusi embriofetālu toksicitāti pelēm un trušiem klīniski atbilstošās devās. Trušiem nitisinons veicināja ar devu saistītu malformāciju veidošanos (nabas trūci un iedzimtu vēdera priekšējās sienas spraugu), kad lietoja devu, kuras līmenis 2,5-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (2 mg/kg/dienā).

Pirms un pēc dzemdību attīstības pētījumos pelēs novēroja statistiski nozīmīgi samazinātu mazuļa izdzīvošanu un mazuļu augšanu zīdīšanas periodā attiecīgi 125 un 25-kārtīgi, ņemot par pamatu maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, mazuļu izdzīvošanas tendences negatīvajam efektam sākoties pie līmeņa 5 mg/kg dienā. Izdalīšanās žurku pienā veicināja mazuļu vidējā svara samazināšanos un radzenes bojājumu veidošanos.

*In vitro* pētījumos netika novērotas mutagēniskas izmaiņas, bet tika novērota neliela klastogēna aktivitāte. *In vivo* pētījumos netika novērota genotoksicitāte (peļu mikronukleārā pārbaude un neplānots DNS sintēzes tests peļu aknās). Nitisinons neuzrādīja kancerogēnu potenciālu 26 nedēļu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēniskām pelēm (TgrasH2).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

preželatīnizēta kukurūzas ciete

#### Kapsulas apvalks

želatīns

titāna dioksīds (E 171)

#### Uzdrukātas tinte

melns dzelzs oksīds (E 172)

šellaka

propilēnglikols

amonija hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Uzglabāšanas laikā pacients drīkst uzglabāt kapsulas vienreizēju 2 mēnešu laika periodu (2 mg kapsulas) vai 3 mēnešu laika periodu (5 mg, 10 mg un 20 mg kapsulas) temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C)

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna pudele ar zema blīvuma polietilēna drošuma vāciņu. Pudelē ir 60 kapsulas. Katrā iepakojumā ir 1 pudele.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.



## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Zviedrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 21. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 19. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orfadin 4 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 4 mg nitisinona (*nitisinone*).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs ml satur:

0,7 mg (0,03 mmol) nātrija

500 mg glicerīna

1 mg nātrija benzoāta

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Balta, viegli viskoza, necaurspīdīga suspensija.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušo un pediatriko (jebkurā vecuma diapazonā) pacientu ārstēšana, kam ir apstiprināta iedzimtas 1. tipa tirozinēmijas (HT-1) diagnoze, kombinācijā ar tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem diētā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Nitisinona terapija uzsākama un terapijas gaita jāuzrauga terapeitam ar pieredzi HT-1 pacientu ārstēšanā.

#### Devas

Visu slimības genotipu ārstēšana ir jāuzsāk maksimāli agrīnā stadijā, kas palielina vispārējo izdzīvošanu un novērš tādu iespējamo blakusparādību rašanos, kā aknu mazspēja, aknu vēzis un nieru slimība. Papildus nitisinona terapijai nepieciešama fenilalanīna un tirozīna samazināšana uzturā, kā arī jāseko aminoskābju līmenim plazmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamā sākotnējā dienas deva pediatrikā un pieaugušo populācijā, lietojot iekšķīgi, ir 1 mg/kg ķermeņa masas. Nitisinona devas ir jānosaka individuāli. Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs dienā.

#### *Devu pielāgošana*

Veicot regulāro novērošanu ieteicams sekot suksinilacetona līmenim urīnā, aknu darbības rādītājiem un alfa-fetoproteīna līmenim (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja mēnesi pēc nitisinona ārstēšanas kursa sākuma, urīnā vēl joprojām ir atrodams suksinilacetons, nitisinona deva ir jāpalielina līdz 1,5 mg/kg ķermeņa masas/dienā. Iespējams, ka pēc visu bioloģisko parametru izvērtēšanas, dienas devu būs jāpalielina līdz 2 mg/kg ķermeņa masas dienā. Šī deva ir jāuzskata par maksimālo devu visiem pacientiem.

Ja bioķīmiskā iedarbība ir apmierinoša, devu ir jāpielāgo tikai atbilstoši ķermeņa masas pieaugumam.

Tomēr, papildus augstāk minētajiem testiem, terapijas uzsākšanas laikā, pārejot no devu lietošanas divas reizes dienā uz lietošanu reizi dienā vai arī pasliktināšanās gadījumā, būtu ciešāk jāseko visiem pieejamajiem bioķīmiskajiem parametriem (t.i., suksinilacetona līmenim plazmā, urīna 5-aminolevulinātam (ALA) un eritrocītu porfobilinogēna (PBG)-sintēzes aktivitātēm.

#### *Īpašas populācijas*

Nav speciālu ieteikumu par devām gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Ieteicamā deva mg/kg ķermeņa masas bērniem un pieaugušiem ir tāda pati.

Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs dienā.

#### Lietošanas veids

Suspensiju bez atšķaidīšanas ievada pacienta mutē ar šļirci perorālai ievadīšanai. Iepakojumā iekļautās 1 ml, 3 ml un 5 ml šļircēs perorālai ievadīšanai ir paredzētas devas nomērīšanai ml saskaņā ar noteikto devu. Šļircēm perorālai ievadīšanai attiecīgi ir 0,01 ml, 0,1 ml un 0,2 ml iedaļas. Turpmāk sniegtajā tabulā parādīta devu konvertēšana (mg/ml) trim šļircu perorālai ievadīšanai izmēriem.

Devas konvertēšanas tabulas atbilstoši trīs izmēru šļircēm perorālai ievadīšanai:

1 ml šļirce perorālai ievadīšanai (0,01 ml iedaļas)	Orfadin deva		3 ml šļirce perorālai ievadīšanai (0,1 ml iedaļas)	Orfadin deva		5 ml šļirce perorālai ievadīšanai (0,2 ml iedaļas)	Orfadin deva	
	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			

#### *Svarīga informācija par lietošanas norādījumiem:*

Suspensijas izveidošana, enerģiski sakratot, ir nepieciešama pirms katras lietošanas. Pirms suspensijas izveidošanas zāles var būt izveidojušas blīvu masu ar viegli opalescējošu supernatantu. Deva jāieviek un jāievada nekavējoties pēc suspensijas izveidošanas.

Ir svarīgi rūpīgi izpildīt sniegtos norādījumus 6.6. apakšpunktā par devas sagatavošanu un lietošanu, lai nodrošinātu dozēšanas precizitāti.

Veselības aprūpes speciālistam ieteicams informēt pacientu vai aprūpētāju, kā jālieto šļircēs perorālai ievadīšanai, lai nodrošinātu pareiza tilpuma ievadīšanu un izrakstīto zāļu lietošanu ml.

Orfadin ir pieejams arī 2 mg, 5 mg, 10 mg un 20 mg kapsulās, ja tās uzskatāmas par piemērotākām pacientam.

Suspensiju iekšķīgai lietošanai ieteicams lietot kopā ar pārtiku; skatīt 4.5. apakšpunktu.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīrcei perorālai ievadīšanai nedrīkst pievienot adatu, intravenozo caurulīti vai kādu citu ierīci parenterālai ievadīšanai.

Orfadin paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Mātes, kas lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Tirozīna līmeņa novērošana plazmā

Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri, vismaz reizi gadā, ieteicama redzes pārbaude ar spraugas lampu. Pacientam, kam nitisinona terapijas laikā novērojami redzes traucējumi, nekavējoties nepieciešama oftalmologa konsultācija. Ir jāpārliciecinās, ka šis pacients ievēro viņam noteikto diētu un jānosaka tirozīna koncentrācijas līmenis plazmā.

Ja tirozīna līmenis plazmā pārsniedz 500 mikromol/l, ir nosakāma stingrāka tirozīna un fenilalanīna diēta. Tirozīna līmeņa plazmā samazināšanai nav ieteicams samazināt vai pārtraukt nitisinona lietošanu, jo metaboliskais defekts var izraisīt pacienta klīnisko rādītāju pasliktināšanos.

Aknu darbības novērošana

Regulāri veicama aknu darbības pārbaude, veicot aknu darbības testus un aknu vizualizāciju. Tāpat ieteicama ir alfa-fetoproteīna koncentrācijas serumā noteikšana. Alfa-fetoproteīna koncentrācija serumā var norādīt uz ārstēšanas nepiemērotību. Pacienti ar paaugstinātu alfa-fetoproteīna daudzumu vai mezgliņu veidošanās pazīmēm aknās veicamas pārbaudes, lai izslēgtu ļaundabīgu veidojumu rašanos aknās.

Trombocītu un balto asins ķermenīšu (BAK) skaita novērošana

Ieteicama regulāra trombocītu un balto asins šūnu skaita pārbaude, jo klīnisko pētījumu laikā novēroti daži atgriezeniskas trombocitopēnijas un leukopēnijas gadījumi.

Ārsta pārbaudes nepieciešams veikt reizi 6 mēnešos; blakusparādību gadījumā ārsta pārbaudes tiek rekomendēts veikt biežāk.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nitisinons ir vidēji spēcīgs CYP 2C9 inhibitors. Tāpēc ārstēšana ar nitisinonu var palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē CYP 2C9. Pacienti, kuri vienlaicīgi ar nitisinonu lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras metabolizē CYP 2C9, piemēram, varfarīnu vai fenitoīnu, rūpīgi jāuzrauga. Var būt nepieciešama šo vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

*Glicerīns*

Katrs ml satur 500 mg. 20 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas deva (10 g glicerīna) vai vairāk var radīt galvassāpes, kuņģa darbības traucējumus un caureju.

*Nātrijs*

Katrs ml satur 0,7 mg (0,03 mmol).

*Nātrija benzoāts*

Katrs ml satur 1 mg. Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pēc tā atdalīšanās no albumīna, ko izraisa benzoscābe un tās sāļi, var pastiprināt dzelti priekšlaicīgi un laikā dzimušiem jaundzimušajiem ar dzelti un izraisīt kodoldzelti (*kernicterus*) (netiešā bilirubīna uzkrāšanos smadzeņu audos). Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi rūpīgi monitorēt bilirubīna līmeni plazmā jaundzimušajiem. Pirms sākt ārstēšanu,

jāmēra bilirubīna līmenis: ja bilirubīna līmenis plazmā ir ievērojami paaugstināts, it īpaši priekšlaicīgi dzimušiem pacientiem ar tādiem riska faktoriem kā acidoze un zems albumīna līmenis, jāapsver ārstēšana ar atbilstoši noteiktu Orfadin kapsulu devu, nevis ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, līdz tiek sasniegts normāls netiešā bilirubīna līmenis plazmā.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*In vitro* pētījumos noteikts, ka CYP 3A4 metabolizē nitisinonu, tāpēc, lietojot nitisinonu vienlaikus ar šī enzīma inducētājiem vai kavētājiem, var būt nepieciešama devas korekcija.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons ir vidēji spēcīgs CYP 2C9 inhibitors (tolbutamīda AUC palielinājās 2,3 reizes), tāpēc ārstēšana ar nitisinonu var palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē CYP 2C9 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nitisinons ir vājš CYP 2E1 induktors (hlorzoksazona AUC samazinājās par 30%) un vājš OAT1 un OAT3 inhibitors (furosemīda AUC palielinājās 1,7 reizes), bet nitisinons neinhībē CYP 2D6 (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Uzturs neietekmē nitisinona suspensijas iekšķīgai lietošanai biopieejamību, bet lietošana kopā ar uzturu samazina uzsūkšanās ātrumu un attiecīgi rada mazākas seruma koncentrācijas svārstības dozēšanas intervāla ietvaros. Tāpēc suspensiju iekšķīgai lietošanai ieteicams lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par nitisinona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Orfadin grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar nitisinonu.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nitisinons izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši, ka nitisinona atrašanās pienā rada nelabvēlīgus pēcdzemdību efektus. Tādēļ mātes, kas lieto nitisinonu, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nevar izslēgt risku attiecībā uz zīdaini (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Nav datu par nitisinona ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Orfadin maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar acīm (skatīt 4.8. apakšpunktu), var ietekmēt redzi. Ja redze ir ietekmēta, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr šis simptoms nav mazinājies.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Pēc savas iedarbības veida nitisinons paaugstina tirozīna līmeni visiem ar nitisinonu ārstētajiem pacientiem. Tāpēc tādas ar acīm saistītas nevēlamas blakusparādības kā konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs, kas saistītas ar paaugstinātu tirozīna līmeni, ir bieži novērotas. Citas bieži novērotas nevēlamas blakusparādības ietver trombocitopēniju, leikopēniju un granulocitopēniju. Eksfoliatīvu dermatītu novēro retāk.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, klasificējot pēc MedDRA orgānu sistēmas grupas un to absolūtā novērošanas biežuma, balstās uz klīniskā pētījuma un pēcreģistrācijas lietošanas datiem. Biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

MedDRA orgānu sistēma grupa	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija, leikopēnija, granulocitopēnija
	Retāk	Leikocitoze
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts, radzenes apduļķošanās, keratīts, fotofobija, sāpes acīs
	Retāk	Blefarīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Eksfoliatīvs dermatīts, eritematozi izsitumi, nieze
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts tirozīna līmenis

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nitisinona terapija izraisa paaugstinātu tirozīna līmeni. Paaugstināts tirozīna līmenis saistīts ar tādām ar acīm saistītām nevēlamām blakusparādībām kā radzenes apduļķošanās un hiperkeratotiskie bojājumi. Tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem uzturā vajadzētu ierobežot ar šāda veida tirozinēmiju saistīto, toksicitāti, samazinot tirozīna līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos granulocitopēnija tikai retāk bija smaga ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ), un tā nebija saistīta ar infekcijām. Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmēja MeDRA orgānu sistēmu grupu „Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi”, pārgāja pēc ilgstošas nitisinona terapijas.

### Pediatriskā populācija

Drošuma profils galvenokārt pamatots pediatrikajā populācijā, jo nitisinona terapija jāsāk, tiklīdz ir diagnosticēta iedzimta 1.tipa (HT-1) tirozinēmija. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas dati neliecina, ka drošuma profils atšķiras dažādām pediatrikās populācijas apakšgrupām vai atšķiras no drošuma profila pieaugušajiem pacientiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nejauši norijot nitisinonu, cilvēkam, kas uzturā lieto pārtiku bez tirozīna un fenilalanīna ierobežojumiem, var paaugstināties tirozīna līmenis. Paaugstināts tirozīna līmenis var izraisīt acu, ādas un nervu sistēmas toksicitāti. Tirozīna un fenilalanīna ierobežošanai diētā vajadzētu samazināt toksicitāti, kas saistīta ar tirozinēmiju. Informācija par īpašu ārstēšanu pārdozēšanas gadījumā nav pieejama.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi. Dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16A X04.

### Darbības mehānisms

Iedzimta 1.tipa (HT-1) tirozinēmijas bioķīmiskais defekts ir fumarilacetoacetāta hidrolīzes trūkums, kas ir pēdējais enzīms tirozīna katabolisma ceļā. Nitisinons ir konkurējošs 4-hidroksifenilpiruvāta dioksigenāzes inhibitors, enzīms, kas tirozīna katabolisma ceļā ir pirms fumarilacetoacetāta hidrolīzes. Nomācot normālo tirozīna katabolismu pacientos ar HT-1, nitisinons novērš toksisko starpproduktu maleilacetoacetāta un fumarilacetoacetāta uzkrāšanos. Pacientiem ar HT-1 šie starpprodukti tiek pārvērsti toksiskajos suksinilacetona un suksinilacetoacetāta metabolītos. Suksinilacetons nomāc porfirīna sintēzes ceļu, kas rada 5-aminolevulināta uzkrāšanos.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Nitisinona terapija normalizē porfirīna metabolismu ar normālu eritrocītu porfobilinogēna sintēzes aktivitāti un urīna 5-aminolevulinātu, samazinātu suksinilacetona izdalīšanos urīnā, palielinātu tirozīna koncentrāciju plazmā un palielinātu fenolskābju izdalīšanos urīnā. Pēc klīnisko pētījumu datiem novērots, ka vairāk kā 90% pacientu suksinilacetona daudzums urīnā bija normalizējies pirmās ārstēšanas nedēļas laikā. Ja nitisinona deva ir noteikta pareizi, suksinilacetona nevajadzētu būt nosakāmos daudzumos ne urīnā, ne plazmā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskais pētījums bija atklāts un nekontrolēts. Lietošanas biežums šajā pētījumā bija divas reizes dienā. Dzīvildzes iespējamība pēc 2, 4 un 6 gadiem ilgas nitisinona terapijas ir apkopota tālāk tabulā.

NTBC pētījums (N=250)			
Vecums terapijas sākumā	2 gadi	4 gadi	6 gadi
≤ 2 mēneši	93%	93%	93%
≤ 6 mēneši	93%	93%	93%
> 6 mēneši	96%	95%	95%
Kopumā	94%	94%	94%

Dati no pētījuma, kuru izmantoja kā vēsturiskās kontroles elementu (van Spronsen u.c., 1994), uzrādīja šādus dzīvildzes iespējamības datus.

Vecums, kad parādījās simptomi	1 gads	2 gadi
< 2 mēneši	38%	29%
> 2-6 mēneši	74%	74%
> 6 mēneši	96%	96%

Tika atklāts, ka ārstēšana ar nitisinonu samazina aknu karcinomas (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rašanās iespēju, ja salīdzina iepriekšējos datus, kad ārstēšanai izmantoja tikai uztura ierobežojumus. Tika atklāts, ka savlaicīgi uzsākot ārstēšanu, samazinās aknu karcinomas attīstības risks.

Iespējamība, ka 2, 4 un 6 gadu laikā nebūs HCC recidīva, terapijas sākumā lietojot nitisinonu pacientiem 24 mēnešu vecumā vai jaunākiem un tiem, kuri vecāki par 24 mēnešiem, ir parādīta šajā tabulā.

NTBC pētījums (N=250)							
	Pacientu skaits				Iespējamība, ka nebūs HCC recidīva (95% ticamības intervāls)		
	sākumā	pēc 2 gadiem	pēc 4 gadiem	pēc 6 gadiem	pēc 2 gadiem	pēc 4 gadiem	pēc 6 gadiem
Visi pacienti	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Sākšanas vecums ≤ 24 mēneši	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Sākšanas vecums > 24 mēneši	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Starptautiskā izpētē par HT-1 pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar uztura ierobežojumiem, tika konstatēts, ka ar HCC diagnosticēti 18% no visiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem.

Tika veikts pētījums, lai 19 pacientiem ar HT-1 novērtētu PK, efektivitāti un drošumu lietošanai reizi dienā, salīdzinot ar lietošanu divas reizes dienā. Klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamās blakusparādībās vai atšķirības citos drošuma novērtējumos starp lietošanu reizi dienā un divām reizēm dienā netika novērotas. Nevienam pacientam terapijas beigās pēc lietošanas reizi dienā nebija nosakāms suksinilacetona (SA) līmenis. Pētījums norādīja, ka lietošana reizi dienā ir droša un efektīva visa vecuma pacientiem. Tomēr dati par lietošanu pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Oficiāli pētījumi, kas saistīti ar nitisinona absorbciju, izplatīšanos, metabolismu un elimināciju nav veikti. 10 veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem, pēc nitisinona kapsulas vienas devas (1 mg/kg ķermeņa masas) lietošanas terminālais nitisinona pusperiods (vidējais) plazmā bija 54 stundas (diapazonā no 39 līdz 86 stundām). Farmakokinētiskā analīze populācijā tika veikta 207 HT-1 grupas pacientiem. Klīrenss un pusperiods noteikts attiecīgi 0,0956 l/kg ķermeņa masas/dienā un 52,1 stunda.

*In vitro* pētījumi, kuros izmantotas cilvēka aknu mikrosomas un cDNA-izteiktie P450 enzīmi ir uzrādījuši ierobežotu ar CYP 3A4-pastarpinātu metabolismu.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti klīniskā mijiedarbības pētījumā ar 80 mg nitisinona līdzsvara koncentrācijas apstākļos, nitisinons 2,3 reizes palielināja CYP 2C9 substrāta tolbutamīda  $AUC_{\infty}$ , kas liecina par vidēji spēcīgu CYP 2C9 inhibīciju. Nitisinons par aptuveni 30% samazināja hlorzoksazona  $AUC_{\infty}$ , kas liecina par vāju CYP 2E1 indukciju. Nitisinons neinhibē CYP 2D6, jo nitisinona lietošana neietekmēja metoprolola  $AUC_{\infty}$ . Furosemīda  $AUC_{\infty}$  palielinājās 1,7 reizes, liecinot par vāju OAT1/OAT3 inhibīciju (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nitisinonam nevajadzētu nomākt CYP 1A2, 2C19 vai 3A4 mediēto metabolismu vai inducēt CYP 1A2, 2B6 vai 3A4/5. Nitisinonam nevajadzētu inhibēt P-gp, BCRP vai OCT2 mediēto transportu. Nav paredzams, ka nitisinona koncentrācija plazmā, kas tiek sasniegta klīniskas lietošanas apstākļos, varētu inhibēt OATP1B1, OATP1B3 mediēto transportu.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nitisinona lietošana ir uzrādījusi embriofetālu toksicitāti pelēm un trušiem klīniski atbilstošās devās. Trušiem nitisinons veicināja ar devu saistītu malformāciju veidošanos (nabas trūci un iedzimtu vēdera priekšējās sienas spraugu), kad lietoja devu, kuras līmenis 2,5-kārtīgi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (2 mg/kg/dienā).



Pirms un pēc dzemdību attīstības pētījumos pelēs novēroja statistiski nozīmīgi samazinātu mazuļa izdzīvošanu un mazuļu augšanu zīdīšanas periodā attiecīgi 125 un 25-kārtīgi, ņemot par pamatu maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, mazuļu izdzīvošanas tendences negatīvajam efektam sākoties pie līmeņa 5 mg/kg dienā. Izdalīšanās žurku pienā veicināja mazuļu vidējā svara samazināšanos un radzenes bojājumu veidošanos.

In vitro pētījumos netika novērotas mutagēniskas izmaiņas, bet tika novērota neliela klastogēna aktivitāte. In vivo pētījumos netika novērota genotoksicitāte (peļu mikronukleārā pārbaude un neplānots DNS sintēzes tests peļu aknās). Nitisinons neuzrādīja kancerogēnu potenciālu 26 nedēļu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēniskām pelēm (TgrasH2).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Hidroksipropilmetilceluloze  
Glicerīns  
Polisorbāts 80  
Nātrija benzoāts (E211)  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija citrāts  
Zemeņu aromatizētājs (mākslīgs)  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas lietošanas stabilitāte saglabājas vienreizēju 2 mēnešu laika periodu temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.  
Uzglabāt vertikāli.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

100 ml brūna stikla pudele (III klases stikls) ar baltu bērniem neatveramu uzskrūvējamu ABPE vāciņu ar aizzīmogojumu un drošības elementu. Katrā pudelē ir 90 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai. Katrā iepakojumā ir viena pudele, viens ZBPE pudeles adapteris un 3 polipropilēna (PP) šļircēs perorālai ievadīšanai (1 ml, 3 ml un 5 ml).

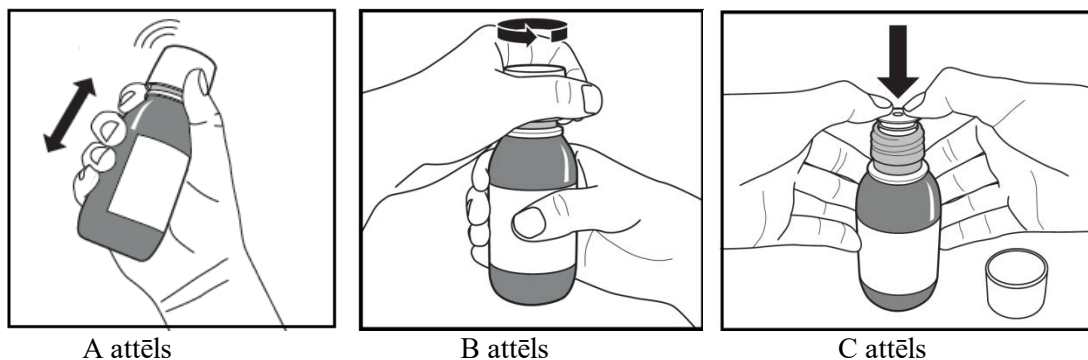
### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

**Suspensijas izveidošana, enerģiski sakratot, ir nepieciešama pirms katras lietošanas. Pirms suspensijas izveidošanas zāles var būt izveidojušas blīvu masu ar viegli opalescējošu supernatantu. Deva jāieviek un jāievada nekavējoties pēc suspensijas izveidošanas. Ir svarīgi rūpīgi izpildīt tālāk sniegtos norādījumus par devas sagatavošanu un lietošanu, lai nodrošinātu dozēšanas precizitāti.**

Izrakstītās devas precīzai nomērīšanai ir pievienotas trīs šļirces perorālai ievadīšanai (1 ml, 3 ml un 5 ml). Veselības aprūpes speciālistam ieteicams informēt pacientu vai aprūpētāju, kā jālieto šļirces perorālai ievadīšanai, lai nodrošinātu pareiza tilpuma ievadīšanu.

Kā jā sagatavo jauna zāļu pudele pirms pirmās lietošanas

Pirms pirmās devas lietošanas pudele ir enerģiski jāsakrata, jo, ilgstoši uzglabājot, daļinas izveido blīvu masu pudeles dibenā.



A attēls

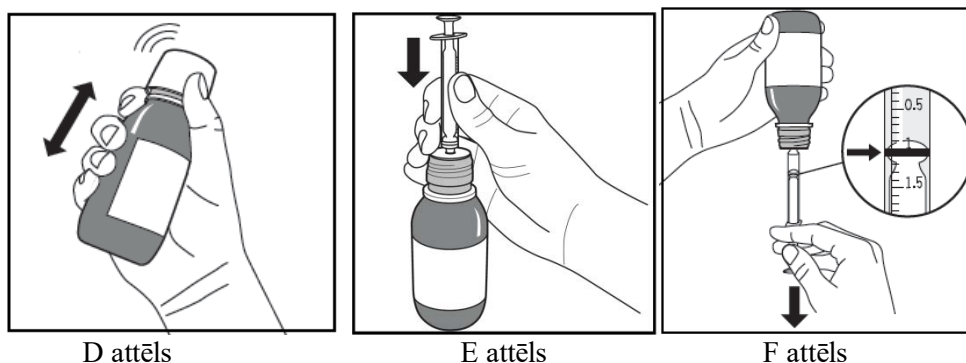
B attēls

C attēls

1. Pudele jāizņem no ledusskapja un pēc pudeles izņemšanas no ledusskapja jāpieraksta izņemšanas datums uz pudeles etiķetes.
2. Pudele enerģiski jāsakrata **vismaz 20 sekundes**, līdz blīvā masa pudeles apakšā ir pilnībā izšķīdusi (A attēls).
3. Bērniem neatveramais uzskrūvējamais vāciņš jānoņem, cieši spiežot to uz leju un griežot pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam (B attēls).
4. Atvērta pudele jānoliek vertikāli uz galda un maksimāli līdz galam cieši jāiespiež plastmasas adapteris pudeles kaklā (C attēls). Pudele jānoslēdz ar bērniem neatveramo uzskrūvējamo vāciņu.

Informāciju par turpmāko dozēšanu skatīt norādījumos „Kā sagatavot zāļu devu”.

Kā sagatavot zāļu devu



D attēls

E attēls

F attēls

1. Pudele enerģiski jāsakrata **vismaz 5 sekundes** (D attēls).
2. Uzreiz pēc tam pudele jāatver, noņemot bērniem neatveramo uzskrūvējamo vāciņu.
3. Šļirces perorālai ievadīšanai virzulis jānospiež līdz galam uz leju.
4. Pudele jātur vertikāli uz augšu un šļirce perorālai ievadīšanai cieši jāiespraуз adaptera caurumā pudeles augšā (E attēls).
5. Pudele uzmanīgi jāapvērš ar iespraustu šļirci perorālai ievadīšanai uz leju (F attēls).
6. Lai ievilktu izrakstīto devu (ml), **lēni** jāvelk virzulis uz leju, līdz melnā gredzena augšējā mala ir precīzi vienā līmenī ar devas atzīmi (F attēls). Ja papildītājā šļircē perorālai ievadīšanai ir redzami gaisa burbuļi, virzulis jāpastumj atpakaļ, līdz gaisa burbuļi ir izspiesti. Tad virzulis atkal jāpavelk uz leju, līdz melnā gredzena augšējā mala ir precīzi vienā līmenī ar devas atzīmi.

7. Pudele atkal jāapvērš un šļirce perorālai ievadīšanai jāatvieno, uzmanīgi to pagrozot.
8. Deva (bez atšķaidīšanas) jāievada mutē nekavējoties, lai novērstu nogulšņu veidošanos šļircē perorālai ievadīšanai. Šļirce perorālai ievadīšanai ir jāiztukšo **lēni**, lai šķīdumu varētu norīt; strauja zāļu izšķāšana var izraisīt aizrīšanas.
9. Uzreiz pēc zāļu lietošanas jāuzliek bērniem neatveramais uzskrūvējamais vāciņš. Pudeles adapteri nevajag noņemt.
10. Pudeli var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25°C vai ledusskapī.

#### Tīrīšana

Šļirci perorālai ievadīšanai **nekavējoties** jāiztīra ar ūdeni. Virzulis jāizvelk no cilindra un abas daļas jāizskalo ar ūdeni. Liekais ūdens jānokrata un izjauktā šļirce perorālai ievadīšanai jāatstāj žāvēties līdz nākamai devas lietošanas reizei.

#### Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietos materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Zviedrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/04/303/005

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 21. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 19. janvāris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

### **2 mg, 5 mg, 10 mg un 20 mg cietās kapsulas:**

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

### **4 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai:**

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KĀRBA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Orfadin 2 mg cietās kapsulas  
Orfadin 5 mg cietās kapsulas  
Orfadin 10 mg cietās kapsulas  
Orfadin 20 mg cietās kapsulas  
Nitisinone

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 2 mg nitisinona  
Katra kapsula satur 5 mg nitisinona  
Katra kapsula satur 10 mg nitisinona  
Katra kapsula satur 20 mg nitisinona

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. Līdz.

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES UZLĪME**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Orfadin 2 mg cietās kapsulas  
Orfadin 5 mg cietās kapsulas  
Orfadin 10 mg cietās kapsulas  
Orfadin 20 mg cietās kapsulas  
Nítisinone  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **2. LIETOŠANAS VEIDS**

#### **3. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

#### **4. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **5. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

2 mg: Uzglabāt ledusskapī. Zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 2 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Uzglabāt ledusskapī. Zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 3 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

#### **6. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

#### **7. SATURA VIENĪBU DAUDZUMS**

60 kapsulas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Orfadin 4 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
*Nitisinone*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 ml satur 4 mg nitisinona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija iekšķīgai lietošanai  
Viena 90 ml pudele, 1 pudeles adapteris, 3 šļirces perorālai ievadīšanai (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas uzmanīgi izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/04/303/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Orfadin 4 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES MARKĒJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Orfadin 4 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
*Nitisinone*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 ml satur 4 mg nitisinona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija iekšķīgai lietošanai  
90 ml

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas uzmanīgi izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt vertikālā stāvoklī.

Zāles vienreizēju periodu, ne ilgāku par 2 mēnešiem, var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Datums, kad izņemts no ledusskapja:

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/04/303/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

**Orfadin 2 mg cietās kapsulas**

**Orfadin 5 mg cietās kapsulas**

**Orfadin 10 mg cietās kapsulas**

**Orfadin 20 mg cietās kapsulas**

Nitisinone

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Orfadin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Orfadin lietošanas
3. Kā lietot Orfadin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Orfadin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Orfadin un kādam nolūkam to lieto**

Orfadin aktīvā viela ir nitisinons. Šīs zāles lieto retas slimības, ko sauc par iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju, ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (jebkurā vecuma diapazonā).

Šīs slimības gadījumā Jūsu organisms nav spējīgs pilnīgi sadalīt aminoskābi tirozīnu (aminoskābes ir mūsu olbaltumvielas veidojošās sastāvdaļas), veidojot kaitīgas vielas. Šīs vielas uzkrājas Jūsu organismā. Orfadin bloķē tirozīna sadalīšanos, un kaitīgās vielas nerodas.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums ir jāievēro speciāla diēta, jo tirozīns saglabāsies Jūsu organismā. Šī speciālā diēta balstās uz zemu tirozīna un fenilalanīna (citas aminoskābes) saturu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Orfadin lietošanas**

**Nelietojiet Orfadin šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret nitisinonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nebarojiet ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles, skatīt sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Orfadin lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri Jūsu acis pārbaudīs acu ārsts. Ja Jums novērojams acu apsārtums, vai citas ar acīm saistītas parādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Acu problēmas var liecināt par nepietiekamu diētas kontroli.

Lai ārsts varētu pārbaudīt terapijas piemērotību, un, lai pārlicinātos, ka nav asins traucējumus radošu efektu, ārstēšanās laikā tiks ņemti asins paraugi.

Regulāri tiks pārbaudītas Jūsu aknas, jo slimība atstāj iespaidu uz aknām.



Ik pēc 6 mēnešiem Jūsu ārstam jāveic atkārtotas pārbaudes. Ja jums rodas nevēlamas blakusparādības, ir ieteicams veikt atkārtotās pārbaudes biežāk.

### **Citas zāles un Orfadin**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Orfadin var ietekmēt citu zāļu iedarbību, piemēram:

- zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, fenitoīns);
- zāles asins šķīdināšanai (piemēram, varfarīns).

### **Orfadin kopā ar uzturu**

Ja esat ārstēšanu uzsācis, lietojot zāles kopā ar uzturu, ieteicams to tādā veidā arī turpināt visu terapijas laiku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Šo zāļu lietošanas drošums grūtniecības un bērna zīdīšanas laikā nav izpētīts.

Lūdzu, sazinieties ar savu ārstu, ja plānojat grūtniecības iestāšanos. Grūtniecībai iestājoties, nekavējoties jāsaazinās ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, skatīt sadaļu „Nelietojiet Orfadin šādos gadījumos”.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:**

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja Jums rodas nevēlamas blakusparādības, kas ietekmē redzi, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr Jūsu redze nav atgriezusies normas robežās (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

## **3. Kā lietot Orfadin**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana ar šīm zālēm ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze ārstēt pacientus ar šo slimību (iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju).

Ieteicamā kopējā dienas deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas, kas tiek lietota iekšķīgi. Ārsts devu Jums pielāgos individuāli.

Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs dienā.

Ja kapsulu norīšana Jums rada problēmas, Jūs varat kapsulu atvērt un sajaukt pulveri ar nelielu ūdens daudzumu vai speciālo pārtiku tieši pirms zāļu lietošanas.

### **Ja esat lietojis Orfadin vairāk kā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis šīs zāles vairāk kā vajadzētu, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Orfadin**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis lietot devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot Orfadin**

Ja Jums liekas, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nemainiet devas lielumu un nepārtrauciet ārstēšanās kursu, nesaskaņojot to ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat jebkādas nevēlamas blakusparādības, kas attiecas uz acīm, nekavējoties informējiet par tām savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Nītinona terapija paaugstina tirozīna līmeni asinīs, kas var izraisīt ar acīm saistītus simptomus. Bieži novērotas ar acīm saistītas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ko izraisa paaugstināts tirozīna līmenis ir acs iekaisums (konjunktivīts), radzenes apduļķošanās un radzenes iekaisums (keratīts), jutīgums pret gaismu (fotofobija), acu sāpes. Acu plakstiņu iekaisums (blefarīts) ir retāk novērota blakusparādība (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

##### Citas bieži novērotās blakusparādības

- Samazināts trombocītu (trombocitopēnija) un balto asins šūnu (leikopēnija) skaits, noteiktu balto asins šūnu nepietiekamība (granulocitopēnija).

##### Citas retāk novērotās blakusparādības

- Palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze).
- Nieze, ādas iekaisums (eksfoliatīvs dermatīts), izsitumi.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Orfadin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc attiecīgi „EXP” un “Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Zāles var uzglabāt vienreizēju periodu, kas nav ilgāks par 2 mēnešiem (2 mg kapsulām) vai 3 mēnešiem (5 mg, 10 mg un 20 mg kapsulām), temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Neaizmirstiet atzīmēt uz pudeles datumu, kad tā izņemta no ledusskapja.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

##### **Ko Orfadin satur**

- Aktīvā viela ir nītinons.  
*Orfadin 2 mg*: katra kapsula satur 2 mg nītinona.  
*Orfadin 5 mg*: katra kapsula satur 5 mg nītinona.  
*Orfadin 10 mg*: katra kapsula satur 10 mg nītinona.  
*Orfadin 20 mg*: katra kapsula satur 20 mg nītinona.
- Citas sastāvdaļas  
Kapsulas saturs:  
preželatinizēta kukurūzas ciete

Kapsulas apvalks:

želatīns

titāna dioksīds (E 171)

Uzdrukas tinte:

melns dzelzs oksīds (E 172)

šellaka

propilēnglikols

amonija hidroksīds

**Orfadin ārējais izskats un iepakojums**

Orfadin cietās kapsulas ir baltas, necaurspīdīgas kapsulas, kam melnā krāsā uzdrukāts „NTBC” un stiprums „2 mg”, „5 mg”, „10 mg” vai „20 mg”. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.

Kapsulas ir iepakotas plastmasas pudelēs ar drošuma vāciņiem. Katrā pudelē ir 60 kapsulas.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

**Ražotājs**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

Zviedrija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

## Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

### Orfadin 4 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai Nitisinone

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Orfadin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Orfadin lietošanas
3. Kā lietot Orfadin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Orfadin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Orfadin un kādam nolūkam to lieto

Orfadin aktīvā viela ir nitisinons. Šīs zāles lieto retas slimības, ko sauc par iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju, ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (jebkurā vecuma diapazonā).

Šīs slimības gadījumā Jūsu organisms nav spējīgs pilnīgi sadalīt aminoskābi tirozīnu (aminoskābes ir mūsu olbaltumvielas veidojošās sastāvdaļas), veidojot kaitīgas vielas. Šīs vielas uzkrājas Jūsu organismā. Orfadin bloķē tirozīna sadalīšanos, un kaitīgās vielas nerodas.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums ir jāievēro speciāla diēta, jo tirozīns saglabāsies Jūsu organismā. Šī speciālā diēta balstās uz zemu tirozīna un fenilalanīna (citas aminoskābes) saturu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Orfadin lietošanas

##### Nelietojiet Orfadin šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nitisinonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nebarojiet ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles, skatīt sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Orfadin lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pirms nitisinona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri Jūsu acis pārbaudīs acu ārsts. Ja Jums novērojams acu apsārtums, vai citas ar acīm saistītas parādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Acu problēmas var liecināt par nepietiekamu diētas kontroli.

Lai ārsts varētu pārbaudīt terapijas piemērotību, un, lai pārlicinātos, ka nav asins traucējumus radošu efektu, ārstēšanās laikā tiks ņemti asins paraugi.

Regulāri tiks pārbaudītas Jūsu aknas, jo slimība atstāj iespaidu uz aknām.

Ik pēc 6 mēnešiem Jūsu ārstam jāveic atkārtotas pārbaudes. Ja jums rodas nevēlamas blakusparādības, ir ieteicams veikt atkārtotās pārbaudes biežāk.

### **Citas zāles un Orfadin**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Orfadin var ietekmēt citu zāļu iedarbību, piemēram:

- zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, fenitoīns);
- zāles asins šķidrināšanai (piemēram, varfarīns).

### **Orfadin kopā ar uzturu**

Suspensiju iekšķīgai lietošanai ieteicams lietot kopā ar uzturu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Šo zāļu lietošanas drošums grūtniecības un bērna zīdīšanas laikā nav izpētīts.

Lūdzu, sazinieties ar savu ārstu, ja plānojat grūtniecības iestāšanos. Grūtniecībai iestājoties, nekavējoties jāsaazinās ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, skatīt sadaļu „Nelietojiet Orfadin šādos gadījumos”.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja Jums rodas nevēlamas blakusparādības, kas ietekmē redzi, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr Jūsu redze nav atgriezies normas robežās (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

### **Orfadin satur nātriju, glicerīnu un nātrija benzoātu**

Šīs zāles satur 0,7 mg (0,03 mmol) nātrija katrā ml.

20 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas (10 g glicerīna) vai lielāka deva var radīt galvassāpes, kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Nātrija benzoāts var pastiprināt dzelti (ādas un acu iekrāsošanos dzeltenā krāsā) priekšlaicīgi un laikā dzimušiem jaundzimušajiem ar dzelti un izraisīt kodoldzelti (kernicterus) (smadzeņu bojājums dēļ bilirubīna uzkrāšanās smadzeņu audos). Jaunpiedzimušā mazuļa bilirubīna līmenis asinīs (viela, kuras paaugstināts līmenis asinīs izraisa ādas dzelti), tiks rūpīgi uzraudzīts. Ja līmenis būs ievērojami augstāks nekā tam vajadzētu būt, it īpaši priekšlaicīgi dzimušiem mazuļiem ar tādiem riska faktoriem kā acidoze (pārāk zems pH līmenis asinīs) un zems albumīna līmenis (olbaltumviela asinīs), tiks apsvērta ārstēšana ar Orfadin kapsulām, nevis ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, līdz tiek sasniegts normāls bilirubīna līmenis plazmā.

## **3. Kā lietot Orfadin**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Rūpīgi izpildiet tālāk sniegtos norādījumus par devas sagatavošanu un lietošanu, lai nodrošinātu dozēšanas precizitāti.**

Ārstēšana ar šīm zālēm ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze ārstēt pacientus ar šo slimību (iedzimtu 1. tipa tirozinēmiju).

Ieteicamā kopējā dienas deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas, kas tiek lietota iekšķīgi. Ārsts devu Jums pielāgos individuāli.

Devu ieteicams lietot reizi dienā. Tomēr, tā kā dati par pacientiem ar ķermeņa masu <20 kg ir ierobežoti, šajā pacientu populācijā ieteicams sadalīt kopējo dienas devu divās lietošanas reizēs dienā.

Suspensiju iekšķīgai lietošanai bez atšķaidīšanas ievada tieši mutē ar šļirci perorālai ievadīšanai.

**Orfadin nedrīkst injicēt. Nepievienojiet šļircei adatu.**

### **Kā sagatavot ievadāmo devu**

Ārsta izrakstītā deva Jums ir jālieto **suspensijas ml**, nevis mg veidā. Tas ir tāpēc, ka šļircei perorālai ievadīšanai, ar kuru no pudeles ievēl precīzo devu, ir atzīmes ml. **Ja Jūsu receptē ir norādīti mg, konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu.**

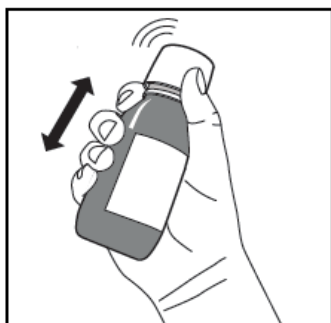
Iepakojumā ir zāļu pudele ar vāciņu, pudeles adapteris un trīs šļirces perorālai ievadīšanai (1 ml, 3 ml un 5 ml). Vienmēr lietojiet vienu šļirci perorālai ievadīšanai, kas paredzēta zāļu lietošanai.

- 1 ml šļircei perorālai ievadīšanai (mazākajai šļircei perorālai ievadīšanai) ir atzīmes no 0,1 ml līdz 1 ml ar mazāko gradāciju 0,01 ml. To izmanto devu mērīšanai, kas ir mazākas par 1 ml vai nepārsniedz 1 ml.
- 3 ml šļircei perorālai ievadīšanai (vidējā izmēra šļircei perorālai ievadīšanai) ir atzīmes no 1 ml līdz 3 ml ar mazāko gradāciju 0,1 ml. To izmanto devu mērīšanai, kas pārsniedz 1 ml, bet nepārsniedz 3 ml.
- 5 ml šļircei perorālai ievadīšanai (lielākajai šļircei perorālai ievadīšanai) ir atzīmes no 1 ml līdz 5 ml ar mazāko gradāciju 0,2 ml. To izmanto devu mērīšanai, kas pārsniedz 3 ml.

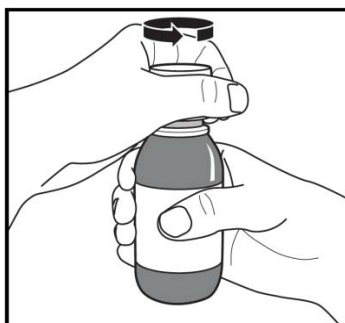
Lietojot zāles, ir svarīgi izmantot pareizo šļirci perorālai ievadīšanai. Ārsts, farmaceits vai medmāsa Jūs informēs, kuru šļirci perorālai ievadīšanai izmantot atkarībā no izrakstītās devas.

### Kā jāgatavo jauna zāļu pudele pirms pirmās lietošanas

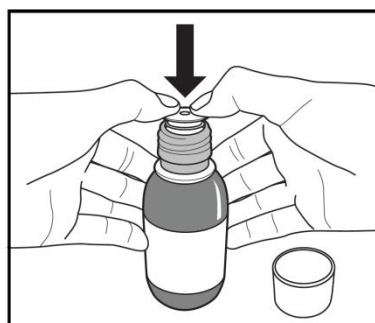
Pirms pirmās devas lietošanas pudele ir enerģiski jāsakrata, jo, ilgstoši uzglabājot, daļiņas izveido blīvu masu pudeles dibenā. Jāievēro tālāk sniegtie norādījumi.



A attēls



B attēls

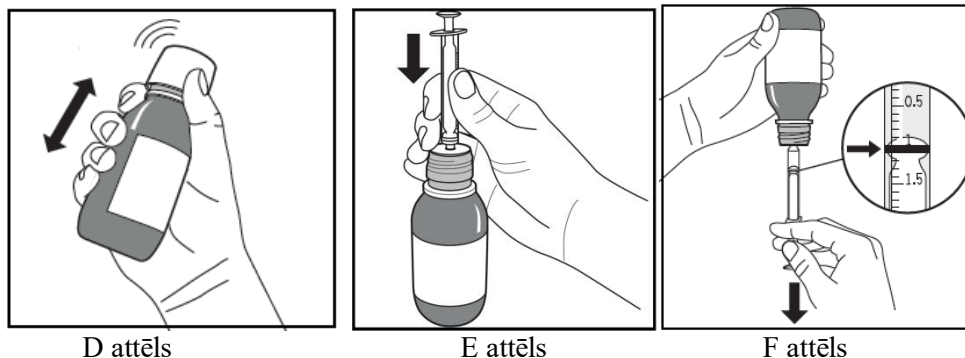


C attēls

1. Izņemiet pudeli no ledusskapja. Pēc pudeles izņemšanas no ledusskapja atzīmējiet izņemšanas datumu uz pudeles etiķetes.
2. Enerģiski sakratiet pudeli **vismaz 20 sekundes**, līdz blīvā masa pudeles apakšā ir pilnībā izšķīdusi (A attēls).
3. Noņemiet bērniem neatveramo uzskrūvējamo vāciņu, cieši spiežot to uz leju un griežot pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam (B attēls).
4. Nolieciet atvērto pudeli vertikāli uz galda. Līdz galam cieši iespiediet plastmasas adapteri pudeles kaklā (C attēls) un aiztaisiet pudeli ar bērniem neatveramo uzskrūvējamo vāciņu.

Informāciju par turpmāko dozēšanu skatīt norādījumos „Kā sagatavot zāļu devu”.

## Kā sagatavot zāļu devu



1. Enerģiski sakratiet pudeli **vismaz 5 sekundes** (D attēls).
2. Uzreiz pēc tam atveriet pudeli, noņemot bērniem neatveramo uzskrūvējamo vāciņu.
3. Šļirces perorālai ievadīšanai virzuli nospiediet līdz galam uz leju.
4. Turiet pudeli vertikāli uz augšu un cieši iespraudiet šļirci perorālai ievadīšanai adaptera caurumā pudeles augšā (E attēls).
5. Uzmanīgi apgrieziet pudeli ar iesprausto šļirci perorālai ievadīšanai uz leju (F attēls).
6. Lai ievilkto izrakstīto devu (ml), **lēni** velciet virzuli uz leju, līdz melnā gredzena augšējā mala ir precīzi vienā līmenī ar devas atzīmi (F attēls). Ja piepildītajā šļircē perorālai ievadīšanai ir redzami gaisa burbuļi, pastumiet virzuli atpakaļ, līdz gaisa burbuļi ir izspiesti. Tad atkal pavelciet virzuli uz leju, līdz melnā gredzena augšējā mala ir precīzi vienā līmenī ar devas atzīmi.
7. Apvēršiet pudeli. Izvelciet šļirci perorālai ievadīšanai, uzmanīgi to pagrozot.
8. Deva bez atšķaidīšanas jāievada mutē nekavējoties, lai novērstu nogulšņu veidošanos šļircē perorālai ievadīšanai. Šļirce perorālai ievadīšanai ir jāiztukšo **lēni**, lai šķīdumu varētu norīt; strauja zāļu izšļāķšana var izraisīt aizrīšanos.
9. Uzreiz pēc zāļu lietošanas uzlieciet bērniem neatveramo uzskrūvējamo vāciņu. Pudeles adapteri nevajag noņemt.
10. Pudeli var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C).

### **Tīrīšana**

**Nekavējoties** iztīriet šļirci perorālai ievadīšanai ar ūdeni. Izvelciet virzuli no cilindra un izskalojiet tos ar ūdeni. Nokratiet lieko ūdeni un atstājiet izjaukto šļirci perorālai ievadīšanai žāvēties līdz nākamai devas lietošanas reizei.

### **Ja esat lietojis Orfadin vairāk kā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis šīs zāles vairāk kā vajadzētu, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Orfadin**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis lietot devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot Orfadin**

Ja Jums liekas, ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nemainiet devas lielumu un nepārtrauciet ārstēšanās kursu, nesaskaņojot to ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat jebkādas nevēlamas blakusparādības, kas attiecas uz acīm, nekavējoties informējiet par tām savu ārstu, lai veiktu acu pārbaudi. Nitisinona terapija paugstina tirozīna līmeni asinīs, kas var izraisīt ar acīm saistītus simptomus. Bieži novērotas ar acīm saistītas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ko izraisa paaugstināts tirozīna līmenis ir acs iekaisums (konjunktivīts), radzenes apduļķošanās un radzenes iekaisums (keratīts), jutīgums pret gaismu (fotofobija), acu sāpes. Acu plakstiņu iekaisums (blefarīts) ir retāk novērota blakusparādība (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

#### Citas bieži novērotās blakusparādības

- Samazināts trombocītu (trombocitopēnija) un balto asins šūnu (leikopēnija) skaits, noteiktu balto asins šūnu nepietiekamība (granulocitopēnija).

#### Citas retāk novērotās blakusparādības

- Palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze).
- Nieze, ādas iekaisums (eksfoliatīvs dermatīts), izsitumi.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Orfadin**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc attiecīgi „EXP” un “Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pudeli uzglabāt vertikālā stāvoklī.

Pēc pirmās atvēršanas zāles var uzglabāt vienreizēju periodu, kas nav ilgāks par 2 mēnešiem, temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, bet pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Neaizmirstiet atzīmēt uz pudeles datumu, kad tā izņemta no ledusskapja.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Orfadin satur**

- Aktīvā viela ir nitisinons. Katrā ml ir 4 mg nitisinona.
- Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilmetilceluloze, glicerīns (skatīt 2. punktu), polisorbāts 80, nātrijs benzoāts (E211) (skatīt 2. punktu), citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts (skatīt 2. punktu), zemeņu aromatizētājs (mākslīgs) un attīrīts ūdens.

### **Orfadin ārējais izskats un iepakojums**

Suspensija iekšķīgai lietošanai ir balta, nedaudz bieza, necaurspīdīga suspensija. Pirms pudeles sakratīšanas tā var izskatīties kā blīva masa pudeles dibenā un viegli opalescējošs šķidrums.

Tā ir iepildīta 100 ml brūnā stikla pudelē, kurai ir balts, bērniem neatverams uzskrūvējams vāciņš.

Katrā pudelē ir 90 ml suspensijas.

Katrā iepakojumā ir viena pudele, viens pudeles adapteris un trīs šļirces perorālai ievadīšanai.



**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**  
Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Zviedrija

**Ražotājs**  
Apotek Produktion & Laboratorier AB  
Celsiusgatan 43  
SE-212 14 Malmö  
Zviedrija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.