

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orfadin 2 mg kovat kapselit
Orfadin 5 mg kovat kapselit
Orfadin 10 mg kovat kapselit
Orfadin 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 2 mg nitisinonia.
Yksi kapseli sisältää 5 mg nitisinonia.
Yksi kapseli sisältää 10 mg nitisinonia.
Yksi kapseli sisältää 20 mg nitisinonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (6 x 16 mm) on musta merkintä ”NTBC 2mg”.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (6 x 16 mm) on musta merkintä ”NTBC 5mg”.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (6 x 16 mm) on musta merkintä ”NTBC 10mg”.
Valkoisissa läpinäkymättömissä kapseleissa (6 x 16 mm) on musta merkintä ”NTBC 20mg”.
Kapselit sisältävät valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perinnöllinen tyypin 1 tyrosinemia (HT-1)

Orfadin on tarkoitettu diagnosoidun perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian (HT-1) hoitoon aikuisilla ja pediatriisilla potilailla (kaikissa ikäryhmissä), yhdessä tyrosiinin ja fenyylialaniinin ruokavaliorajoituksen kanssa.

Alkaptonuria (AKU)

Orfadin on tarkoitettu alkaptonurian (AKU) hoitoon aikuisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

HT-1

Nitisinonihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon.

Taudin kaikkien genotyyppien hoito on aloitettava mahdollisimman varhain kokonaiselossaolon lisäämiseksi ja komplikaatioiden, kuten maksan vajaatoiminnan, maksasyövän ja munuaissairauden, välttämiseksi. Nitisinonihoitoa on täydennettävä ruokavaliolla, joka sisältää mahdollisimman vähän fenyylialaniinia ja tyrosiinia, ja tämän jälkeen on seurattava plasman aminohappopitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aloitusannos HT-1:n hoidossa

Suosittelun aloitusvuorokausiannos lapsille ja aikuisille on 1 mg/painokilo suun kautta. Nitisinoniannos on sovitettava yksilöllisesti. Lääkeannos suositellaan annosteltavaksi kerran vuorokaudessa. Mutta

koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

Annoksen muuttaminen HT-1:n hoidossa

Säännöllisen seurannan aikana on asianmukaista seurata myös virtsan sukkinyyliasetonipitoisuutta, maksan toimintakoearvoja ja alfafetoproteiininipitoisuutta (ks. kohta 4.4). Jos virtsassa havaitaan edelleen sukkinyyliasetonia kuukauden kuluttua nitisinonihoidon aloittamisesta, nitisinoniannos on suurennettava tasolle 1,5 mg/painokilo/vrk. Kaikkien biokemiallisten parametrien arvioinnin tulosten perusteella 2 mg/painokilo/vrk annos saattaa olla tarpeen. Tätä annosta on pidettävä suurimpana annoksena kaikilla potilailla.

Jos biokemiallinen vaste on riittävä, annostusta saa muuttaa vain painon nousun mukaan.

Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi hoidon alussa, siirryttäessä kahdesti vuorokaudessa -annostuksesta kerran vuorokaudessa -annostukseen tai potilaan tilan heikentyessä on seurattava tarkemmin kaikkia käytettävissä olevia biokemiallisia parametreja (eli plasman sukkinyyliasetonipitoisuutta, virtsan 5aminolevulinaattipitoisuutta ja erytrosyyttien porfobilinogeenisynteesin aktiivisuutta).

AKU

Nitisinonihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt alkaptonurian hoitoon.

Suosittelun annos aikuisille AKU-potilaille on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäille ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole erityisiä annossuosituksia.

Pediatriset potilaat

HT-1: Annossuositus (mg/painokilo) on sama lapsilla ja aikuisilla.

Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

AKU: Orfadin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kapseli voidaan avata ja sen sisältö sekoittaa pieneen määrään vettä tai ravintoliuosta juuri ennen lääkkeenottoa.

Orfadin on myös saatavana 4 mg/ml:n oraalliliuoksena pediatrialle potilaille ja muille potilaille, joiden on vaikea niellä kapseleita.

Jos nitisinonia aletaan ottaa ruoan kera, tätä on suositeltavaa jatkaa rutiininomaisesti (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nitisinonia käyttävät äidit eivät saa imettää (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seurantakäyntejä on oltava 6 kuukauden välein. Mikäli haittatapahtumia havaitaan, suositellaan lyhyempiä käyntivälejä.

Plasman tyrosiinipitoisuuksien seuranta

On suositeltavaa tehdä potilaalle silmien rakolamppututkimus ennen nitisinonihoidon aloittamista ja myöhemmin säännöllisesti, vähintään kerran vuodessa. Jos potilaalle kehittyy näköhäiriöitä nitisinonihoidon aikana, silmälääkärin on tutkittava potilas viipymättä.

HT-1: On varmistettava, että potilas noudattaa ruokavaliohoitoa, ja plasman tyrosiinipitoisuus on mitattava. Tyrosiinin ja fenyyialaniinin määrää ruokavaliossa on rajoitettava tiukemmin, jos plasman tyrosiinipitoisuus on yli 500 mikromol/l. Ei ole suositeltavaa pienentää plasman tyrosiinipitoisuutta pienentämällä nitisinoniannosta eikä lopettamalla sen käyttö, sillä metabolinen häiriö voi johtaa potilaan kliinisen tilan heikentymiseen.

AKU: Plasman tyrosiinipitoisuutta on seurattava, jos potilaalle kehittyy keratopatioita. Tyrosiinin ja fenyyialaniinin määrää ruokavaliossa on rajoitettava, jotta plasman tyrosiinipitoisuus pysyy alle tason 500 mikromol/l. Tämän lisäksi nitisinonihoito on keskeytettävä tilapäisesti, ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun oireet ovat hävinneet.

Maksaseuranta

HT-1: Maksatoimintaa on seurattava säännöllisesti maksan toimintakokein ja kuvantamistutkimuksin. On myös suositeltavaa seurata seerumin alfafetoproteiinipitoisuutta. Seerumin alfafetoproteiinipitoisuuden suureneminen voi olla merkki hoidon riittämättömyydestä. Jos potilaan alfafetoproteiinipitoisuus suurenee tai maksassa havaitaan merkkejä kasvaimista, potilas on aina tutkittava pahanlaatuisten maksakasvainten varalta.

Verihiutaleiden ja veren valkosolujen seuranta

Verihiutale- ja valkosoluarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan sekä HT-1- että AKU-potilaille, sillä lääkkeen kliinisen arvioinnin aikana HT-1-potilailla ilmeni joitakin korjautuvia trombositopenia- ja leukopeniatapauksia.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Sen vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa. Nitisinonihoitoa saavien potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kun heitä hoidetaan samanaikaisesti CYP2C9:n kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea (kuten esimerkiksi varfariini ja fenytosiini). Näiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on ehkä muutettava (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nitisinoni metaboloituu *in vitro* CYP3A4:n kautta. Tästä syystä annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun nitisinonia annetaan samanaikaisesti tämän entsyymin estäjien tai induktorien kanssa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä (tolbutamidin AUC-arvon 2,3-kertainen nousu), minkä vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4).

Nitisinoni on heikko CYP2E1:n induktori (klooritsoksatsonin AUC-arvon 30 %:n lasku) ja heikko OAT1:n ja OAT3:n estäjä (furosemidin AUC-arvon 1,7-kertainen nousu), mutta nitisinoni ei estänyt CYP2D6-entsyymiä (ks. kohta 5.2).

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ruoan kanssa ei ole tehty käytettäessä kovia Orfadin-kapseleita. Nitisinonia annettiin kuitenkin ruoan kanssa teho- ja turvallisuustietojen keräämisen aikana. Tästä syystä suositellaan, että jos nitisinonia aletaan ottaa kovien Orfadin-kapseleiden muodossa ruokailun yhteydessä, tätä jatketaan rutiinomaisesti (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja nitisinonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Orfadin-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa Orfadin-valmisteella. Nitisinoni läpäisee ihmisen istukan.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nitisinoni ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu haitallisia syntymänjälkeisiä vaikutuksia maidon kautta tapahtuneen nitisinonialtistuksen jälkeen. Näin ollen nitisinonia käyttävät äidit eivät saa imettää, sillä imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Tietoa nitisinonin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orfadin-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Silmiin liittyvät haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) voivat heikentää näkemistä. Jos näköhäiriöitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita ennen kuin häiriöt ovat loppuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaikutustapansa perusteella nitisinoni suurentaa tyrosiinipitoisuuksia kaikilla nitisinonihoitoa saavilla potilailla. Täten suurentuneisiin tyrosiinipitoisuuksiin liittyvät silmähaittavaikutukset, kuten konjunktiviitti, sarveiskalvon samentuma, keratiitti, valonarkuus ja silmäkipu, ovat yleisiä sekä HT-1-että AKU-potilailla. HT-1-potilailla muita yleisiä haittavaikutuksia ovat mm. trombosytopenia, leukopenia ja granulositytopenia. Eksfoliativista dermatiittia saattaa esiintyä melko harvinaisesti.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan ja ne perustuvat HT-1- ja AKU-potilailla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja HT-1-potilaista saatuihin markkinoilletulon jälkeisen käytön tietoihin. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys HT-1-potilailla	Esiintymistiheys AKU-potilailla ¹	Haittavaikutus
Infektiot		Yleinen	Keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume
Veri ja imukudos	Yleinen		Trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia
	Melko harvinainen		Leukosytoosi
Silmät	Yleinen		Konjunktiviitti, sarveiskalvon samentuma, keratiitti, valonarkuus
		Hyvin yleinen ²	Keratopatia
	Yleinen	Hyvin yleinen ²	Silmäkipu
	Melko harvinainen		Luomitulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen		Eksfoliatiivinen dermatiitti, punoittava ihottuma
	Melko harvinainen	Yleinen	Kutina, ihottuma
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Suurentunut tyrosiinipitoisuus

¹Esiintymistiheys perustuu yhteen AKU-potilailla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen.

²Suurentuneeseen tyrosiinipitoisuuteen liittyy silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin määrää AKU-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ruokavaliossa ei rajoitettu.

Valikoitujen haattatapahtumien kuvaus

Nitisinonihoido suurentaa tyrosiinipitoisuuksia. Tyrosiinitason nousun on nähty liittyvän silmiin liittyviä haattavaikutuksia, kuten sarveiskalvon samentumiin ja hyperkeratoottisiin leesioihin HT-1- ja AKU-potilailla. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin rajoituksen ruokavaliossa pitäisi torjua tämäntyyppiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia pienentämällä tyrosiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4). Kliinisissä HT-1-tutkimuksissa granulositytopenia oli vain melko harvoin vaikea ($< 0,5 \times 10^9/l$) eikä siihen liittynyt infektiota. MedDRA-elinjärjestelmäluokkaan ”veri ja imukudos” liittyvät haattavaikutukset hävisivät nitisinonihoidoa jatkettaessa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili HT-1-potilailla perustuu pääasiassa pediatriisiin potilaisiin, sillä nitisinonihoido on aloitettava mahdollisimman pian perinnöllisen tyypin I tyrosinemian toteamisen jälkeen. Kliinisen tutkimuksen ja markkinoilletulon jälkeisten tietojen perusteella ei ole viitteitä siitä, että turvallisuusprofiili olisi erilainen pediatristen potilaiden eri alaryhmillä tai erilainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos normaalia ruokavaliota (ilman tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoitusta) noudattava henkilö ottaa vahingossa nitisinonia, tyrosiinipitoisuus suurenee. Tyrosiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt silmiin, ihoon ja hermostoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia. Ruokavalion tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoituksen pitäisi rajoittaa tämäntyyppiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia. Erityistä yliannostuksen hoitoa koskevaa tietoa ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16A X04.

Vaikutusmekanismi

Nitisinoni on 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasin (tyrosiinimetabolian toinen vaihe) kilpaileva estäjä. Estämällä tyrosiinin normaalia kataboliaa HT-1- ja AKU-potilailla nitisinoni estää haitallisten metaboliittien kumulaatiota 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasivaiheesta alkaen.

Biokemiallinen häiriö HT-1:ssa on fumaryyliasetoasetatihydrolaasin vaje. Kyseinen entsyymi on tyrosiinkataboliareitin viimeinen entsyymi. Nitisinoni estää myrkyllisten välituotteiden eli maleyyliasetoasetatin ja fumaryyliasetoasetatin kumulaatiota. Muuten nämä välituotteet muuntuvat myrkyllisiksi metaboliiteiksi, sukkinyyliasetoniksi ja sukkinyyliasetoasetatiksi. Sukkinyyliasetoni estää porfyriinisynteesireittiä, mikä johtaa 5-aminolevulinaatin kumulaatioon.

Biokemiallinen häiriö AKU:ssa on homogentisaatti-1,2-dioksygenaasin (tyrosiinkataboliareitin kolmas entsyymi) vaje. Nitisinoni estää haitallisen metaboliitin eli homogentisiinihapon (HGA) kumulaatiota, joka muuten johtaisi nivelten ja ruston okronoosiin ja taudin kliinisten piirteiden ilmaantumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

HT-1-potilailla nitisinonihoito normalisoi porfyriinimetabolian, punasolujen porfobilinogeenisynteesiaktiivisuuden ja virtsan 5-aminolevulinaattipitoisuuden, vähentää sukkinyyliasetonin erittymistä virtsaan, suurentaa plasman tyrosiinipitoisuutta ja lisää fenolihappojen erittymistä virtsaan. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että yli 90 %:lla potilaista virtsan sukkinyyliasetonipitoisuus normalisoitui ensimmäisellä hoitoviikolla. Virtsassa ja plasmassa ei pitäisi olla havaittavissa sukkinyyliasetonia, kun nitisinoniannos on sovitettu oikein.

AKU-potilailla nitisinonihoito vähentää HGA:n kumulaatiota. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että virtsan HGA-pitoisuus pieneni 99,7 % ja seerumin HGA-pitoisuus 98,8 % kaksitoista kuukautta kestäneen nitisinonihoidon jälkeen verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa.

Kliininen teho ja turvallisuus HT-1:n hoidossa

Kliininen tutkimus oli avoin ja kontrolloimaton. Tutkimuksessa käytettiin kahdesti vuorokaudessa -annostusta. Yhteenveto eloonjäämistodennäköisyydestä 2, 4 ja 6 vuoden nitisinonihoidon jälkeen on esitetty alla olevassa taulukossa.

NTBC-tutkimus (N=250)			
Ikä hoidon aloitushetkellä	2 vuotta	4 vuotta	6 vuotta
≤ 2 kk	93 %	93 %	93 %
≤ 6 kk	93 %	93 %	93 %
> 6 kk	96 %	95 %	95 %
Yhteensä	94 %	94 %	94 %

Historiallisena vertailukohteena käytetyssä tutkimuksessa (van Spronsen et al., 1994) eloonjäämistodennäköisyys oli alla esitetyn mukainen.

Ikä oireiden ilmetessä	1 vuosi	2 vuotta
< 2 kk	38 %	29 %
> 2-6 kk	74 %	74 %
> 6 kk	96 %	96 %

Nitisinonihoidon todettiin myös pienentävän maksasyövän riskiä verrattuna aiempiin tietoihin pelkästä ruokavaliorajoitushoidosta. Lisäksi nitisinonihoidon varhaisen aloittamisen todettiin pienentävän maksasyövän riskiä edelleen.

Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny 2, 4 ja 6 vuoden kuluessa nitisinonihoidon aikana potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa korkeintaan 24 kuukauden ikäisiä, sekä potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa yli 24 kuukauden ikäisiä, on esitetty seuraavassa taulukossa:

NTBC-tutkimus (N=250)							
	Potilaiden lukumäärä				Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny (95 %:n luottamusväli)		
	alussa	2 vuoden kohdalla	4 vuoden kohdalla	6 vuoden kohdalla	2 vuoden kohdalla	4 vuoden kohdalla	6 vuoden kohdalla
Kaikki potilaat	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Ikä hoidon alkaessa ≤24 kk	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Ikä hoidon alkaessa >24 kk	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

Kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa tyyppin 1 tyrosinemiaa sairastavien potilaiden hoitona oli pelkästään ruokavaliorajoitus, ilmeni, että maksasyöpä oli diagnosoitu 18 %:lla kaikista 2-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista.

19 HT-1-potilaalla suoritettiin tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida kerran vuorokaudessa -annostuksen farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti vuorokaudessa -annostukseen. Kerran vuorokaudessa- ja kahdesti vuorokaudessa -annostusten haittavaikutuksissa tai muissa turvallisuusarvioissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu kerran vuorokaudessa -annostusjakson päättyessä virtsassa sukkinyyliasetonia (SA). Tutkimus osoittaa, että kerran vuorokaudessa -annostus on turvallinen ja tehokas kaikenikäisille potilaille. Tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on kuitenkin vähän.

Kliininen teho ja turvallisuus AKU:n hoidossa

Nitisinonin teho ja turvallisuus aikuisten AKU-potilaiden hoidossa annoksena 10 mg kerran vuorokaudessa on osoitettu satunnaistetussa, arvioijan suhteen sokkoutetussa, hoidottomuudella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmällä tehdyssä, 48 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 138 potilaalla (joista 69 sai nitisinonihoidon). Ensisijaisena päätetapahtumana oli vaikutus virtsan HGA-pitoisuuksiin, joissa todettiin 99,7 %:n vähemmän 12 kuukautta kestäneen nitisinonihoidon jälkeen verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa. Nitisinonihoidolla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä myönteinen vaikutus cAKUSSI-pisteisiin, silmien pigmentaatioon, korvien pigmentaatioon, lonkan osteopeniaan ja useisiin selkärangan kipualueisiin verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa. cAKUSSI-pisteisiin sisältyvät silmien ja korvien pigmentaatio, munuais- ja eturauhaskivet, aorttastenoosi, osteopenia, luunmurtumat, jänteiden/nivelsiteiden/lihasten repeämiset, kyfoosi, skolioosi, tekonivelleikkaukset ja muut AKU:n ilmenemismuodot. Nitisinonihoidon saaneilla potilailla todettu HGA-pitoisuuksien lasku siis vähensi okronoottista prosessia ja taudin kliinisiä ilmentymiä ja hidasti siten taudin etenemistä.

Hoitamattomiin potilaisiin verrattuna nitisinonihoidon saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän silmiin liittyviä tapahtumia, kuten keratopatiaa ja silmäkipua, infektoita, päänsärkyä ja painonnousua. Keratopatia johti hoidon tilapäiseen tai pysyvään lopettamiseen 14 %:lla nitisinonihoidon saaneista potilaista, mutta tila korjaantui nitisinonihoidon lopettamisen jälkeen.

Yli 70-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla tietoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Nitisinonin imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Kun 10 terveelle miespuoliselle koehenkilölle annettiin kerta-annos nitisinonikapseleita

(1 mg/painokilo), nitisinonin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa oli 54 tuntia (vaihteluväli 39–86 tuntia). Populaatiofarmakokinetiikan analyysi on tehty 207 HT-1-potilaan ryhmällä. Puhdistumaksi määritettiin 0,0956 l/kg/vrk ja puoliintumisajaksi 52,1 tuntia.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja ja cDNA:ta ilmentäviä P450-entsyymejä, todettiin vähäistä CYP 3A4-välitteistä metaboliaa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni aiheutti tolbutamidin, joka on CYP2C9:n substraatti, AUC_∞-arvon 2,3-kertaisen nousun, mikä viittaa nitisinonin olevan kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Nitisinoni aiheutti noin 30 %:n laskun klooritsoksatsonin AUC_∞-arvoon, mikä viittaa sen olevan heikko CYP2E1:n induktori. Nitisinoni ei estä CYP2D6-entsyymiä, koska nitisinonin antamisella ei ollut vaikutusta metoprololin AUC_∞-arvoon. Furosemidin AUC-arvo_∞ nousi 1,7-kertaiseksi, mikä viittaa OAT1/OAT3-proteiinin heikkoon estämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

In vitro -tutkimusten perusteella nitisinoni ei todennäköisesti estä CYP1A2-, 2C19- tai 3A4-välitteistä metaboliaa eikä todennäköisesti indusoi CYP1A2-, 2B6- tai 3A4/5-proteiineja. Nitisinoni ei todennäköisesti estä P-gp-, BCRP- tai OCT2-välitteistä kuljetusta. Hoitotilanteessa saavutettu nitisinonin pitoisuus plasmassa ei todennäköisesti estä OATP1B1-, OATP1B3-välitteistä kuljetusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nitisinonin on havaittu aiheuttavan alkio- ja sikiötoksisuutta hiirillä ja kaneilla kliinisesti merkittävillä annoksilla. Kaneilla nitisinoni aiheutti annokseen liittyvää epämuodostumien (napatyra ja vatsahalkio) lisääntymistä, kun annos oli vähintään 2,5-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen (2 mg/kg/vrk).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa hiirillä poikasten elossaolo heikentyi ja poikasten kasvu hidastui vieroitusaikana tilastollisesti merkitsevästi annoksen ollessa ennen syntymää 125-kertainen ja syntymän jälkeen 25-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen. Negatiivinen vaikutus poikasten elossaoloon alkoi suuntauksenomaisesti annoksella 5 mg/kg/vrk. Rotilla altistus maidon kautta aiheutti poikasten keskipainon laskua ja sarveiskalvoleesioita.

In vitro -tutkimuksissa ei havaittu mutageenista vaikutusta, mutta heikko klastogeeninen vaikutus havaittiin. Genotoksisuudesta ei saatu näyttöä *in vivo* (hiiren pikkutumakoe ja hiiren maksan odottamatonta DNA-synteesiä koskeva koe). Nitisinoni ei osoittautunut karsinogeeniseksi 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä (TgrasH2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)

Kapselin kuori

liivate

titaanidioksidi (E171)

Painomuste

musta rautaoksidi (E172),

sellakka,

propyleeniglykoli

ammoniumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kestoaikana potilas voi säilyttää kapseleita yhden 2 kuukauden (2 mg kapseli) tai 3 kuukauden (5 mg, 10 mg ja 20 mg kapselit) jakson ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on avaamattomuuden osoittava LDPE-kansi. Purkki sisältää 60 kapselia. Jokainen pakkaus sisältää yhden purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 helmikuuta 2005
Viimeinen uudistamisen päivämäärä: 19 tammikuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orfadin 4 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 4 mg nitisinonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää:

natrium 0,7 mg (0,03 mmol)

glyseroli 500 mg

natriumbentsoaatti 1 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio. Valkoinen, hieman viskoosi, läpinäkymätön suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perinnöllinen tyypin 1 tyrosinemia (HT-1)

Orfadin on tarkoitettu diagnosoidun perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian (HT-1) hoitoon aikuisilla ja pediatriassa potilailla (kaikissa ikäryhmissä), yhdessä tyrosiinin ja fenyylylalaniinin ruokavaliorajoituksen kanssa.

Alkaptonuria (AKU)

Orfadin on tarkoitettu alkaptonurian (AKU) hoitoon aikuisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

HT-1

Nitisinonihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon.

Taudin kaikkien genotyyppien hoito on aloitettava mahdollisimman varhain kokonaiselossaolon lisäämiseksi ja komplikaatioiden, kuten maksan vajaatoiminnan, maksasyövän ja munuaissairauden, välttämiseksi. Nitisinonihoidon on täydennettävä ruokavaliolla, joka sisältää mahdollisimman vähän fenyylylalaniinia ja tyrosiinia, ja tämän jälkeen on seurattava plasman aminohappopitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aloitusannos HT-1:n hoidossa

Suosittelun aloitusvuorokausiannos lapsille ja aikuisille on 1 mg/painokilo suun kautta. Nitisinoniannos on sovitettava yksilöllisesti. Lääkeannos suositellaan annosteltavaksi kerran vuorokaudessa. Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

Annoksen muuttaminen HT-1:n hoidossa

Säännöllisen seurannan aikana on asianmukaista seurata myös virtsan sukkinyyliasetonipitoisuutta, maksan toimintakoearvoja ja alfafetoproteiininipitoisuutta (ks. kohta 4.4). Jos virtsassa havaitaan edelleen sukkinyyliasetonia kuukauden kuluttua nitisinonihoidon aloittamisesta, nitisinoniannos on suurennettava tasolle 1,5 mg/painokilo/vrk. Kaikkien biokemiallisten parametrien arvioinnin tulosten perusteella 2 mg/painokilo/vrk annos saattaa olla tarpeen. Tätä annosta on pidettävä suurimpana annoksena kaikilla potilailla.

Jos biokemiallinen vaste on riittävä, annostusta saa muuttaa vain painon nousun mukaan.

Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi hoidon alussa, siirryttäessä kahdesti vuorokaudessa -annostuksesta kerran vuorokaudessa -annostukseen tai potilaan tilan heikentyessä on seurattava tarkemmin kaikkia käytettävissä olevia biokemiallisia parametreja (eli plasman sukkinyyliasetonipitoisuutta, virtsan 5aminolevulinaattipitoisuutta ja erytrosyyttien porfobilinogeenisynteesin aktiivisuutta).

AKU

Nitisinonihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt alkaptonurian hoitoon.

Suosittelun annos aikuisille AKU-potilaille on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäille ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole erityisiä annossuosituksia.

Pediatriset potilaat

HT-1: Annossuositus (mg/painokilo) on sama lapsilla ja aikuisilla.

Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

AKU: Orfadin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suspensio annetaan laimentamattomana potilaan suuhun mittaruiskulla. Pakkaukseen sisältyvät 1,5 ml:n, 3 ml:n ja 6 ml:n mittaruiskut on tarkoitettu annoksen mittaamiseen millilitroina määrätyn annostuksen mukaisesti. Mittaruiskuissa on vastaavasti 0,05 ml:n, 0,1 ml:n ja 0,25 ml:n asteikkovälit. Alla olevasta taulukosta nähdään annoksen muuntaminen (mg/ml) kaikille kolmelle mittaruiskukoolle.

Annoksen muuntotaulukot kaikille kolmelle mittaruiskukoolle:

1,5 ml:n mitta- ruisku (0,05 ml:n asteikko- väli)	Orfadin-annos		3 ml:n mitta- ruisku (0,1 ml:n asteikko- väli)	Orfadin-annos		6 ml:n mitta- ruisku (0,25 ml:n asteikko- väli)	Orfadin-annos	
	mg	ml		mg	ml		mg	ml
	1,00	0,25		4,0	1,0		12,0	3,00
	1,20	0,30		4,5	1,1		13,0	3,25
	1,40	0,35		5,0	1,3		14,0	3,50
	1,60	0,40		5,5	1,4		15,0	3,75
	1,80	0,45		6,0	1,5		16,0	4,00
	2,00	0,50		6,5	1,6		17,0	4,25
	2,20	0,55		7,0	1,8		18,0	4,50
	2,40	0,60		7,5	1,9		19,0	4,75
	2,60	0,65		8,0	2,0		20,0	5,00
	2,80	0,70		8,5	2,1		21,0	5,25
	3,00	0,75		9,0	2,3		22,0	5,50
	3,20	0,80		9,5	2,4		23,0	5,75
	3,40	0,85		10,0	2,5		24,0	6,00
	3,60	0,90		10,5	2,6			
	3,80	0,95		11,0	2,8			
	4,00	1,00		11,5	2,9			
				12,0	3,0			

Tärkeää tietoa käyttöohjeista:

Voimakkaasti ravistamalla tehtävä dispergointi on tarpeen ennen jokaista käyttökertaa. Ennen dispergointia tämä lääkevalmiste saattaa näyttää kiinteältä paakulta, jossa on hieman opalisoiva supernatantti. Annos vedetään ruiskuun ja annetaan välittömästi dispergoinnin jälkeen.

On tärkeää noudattaa kohdassa 6.6 annettuja annoksen valmistus- ja anto-ohjeita huolellisesti annostuksen tarkkuuden varmistamiseksi.

On suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilasta tai hoitajaa mittaruiskujen käytössä, jotta lääkettä annetaan varmasti oikea määrä, ja että resepti annetaan millilitroina (ml).

Orfadin-valmistetta on saatavana myös 2 mg:n, 5 mg:n 10 mg:n ja 20 mg:n kapseleina, joita voidaan käyttää, jos niiden katsotaan sopivan potilaalle paremmin.

On suositeltavaa ottaa oraalisuspensio ruoan kanssa; ks. kohta 4.5.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Mittaruiskuun ei pidä kiinnittää neulaa, infuusioletkua tai mitään muuta parenteraaliseen antoon tarkoitettua laitetta.

Orfadin on tarkoitettu annettavaksi vain suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nitisinonia käyttävät äidit eivät saa imettää (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seurantakäyntejä on oltava 6 kuukauden välein. Mikäli haittatapahtumia havaitaan, suositellaan lyhyempiä käyntivälejä.

Plasman tyrosiinipitoisuuksien seuranta

On suositeltavaa tehdä potilaalle silmien rakolamppututkimus ennen nitisinonihoidon aloittamista ja myöhemmin säännöllisesti, vähintään kerran vuodessa. Jos potilaalle kehittyy näköhäiriöitä nitisinonihoidon aikana, silmälääkärin on tutkittava potilas viipymättä.

HT-1: On varmistettava, että potilas noudattaa ruokavaliohoitoa, ja plasman tyrosiinipitoisuus on mitattava. Tyrosiinin ja fenyyialaniinin määrää ruokavaliossa on rajoitettava tiukemmin, jos plasman tyrosiinipitoisuus on yli 500 mikromol/l. Ei ole suositeltavaa pienentää plasman tyrosiinipitoisuutta pienentämällä nitisinoniannosta eikä lopettamalla sen käyttö, sillä metabolinen häiriö voi johtaa potilaan kliinisen tilan heikentymiseen.

AKU: Plasman tyrosiinipitoisuutta on seurattava, jos potilaalle kehittyy keratopatioita. Tyrosiinin ja fenyyialaniinin määrää ruokavaliossa on rajoitettava, jotta plasman tyrosiinipitoisuus pysyy alle tason 500 mikromol/l. Tämän lisäksi nitisinonihoito on keskeytettävä tilapäisesti, ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun oireet ovat hävinneet.

Maksaseuranta

HT-1: Maksatoimintaa on seurattava säännöllisesti maksan toimintakokein ja kuvantamistutkimuksin. On myös suositeltavaa seurata seerumin alfafetoproteiinipitoisuutta. Seerumin alfafetoproteiinipitoisuuden suureneminen voi olla merkki hoidon riittämättömyydestä. Jos potilaan alfafetoproteiinipitoisuus suurenee tai maksassa havaitaan merkkejä kasvaimista, potilas on aina tutkittava pahanlaatuisten maksakasvainten varalta.

Verihiutaleiden ja veren valkosolujen seuranta

Verihiutale- ja valkosoluarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan sekä HT-1- että AKU-potilaille, sillä lääkkeen kliinisen arvioinnin aikana HT-1-potilailla ilmeni joitakin korjautuvia trombositopenia- ja leukopeniatapauksia.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Sen vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa. Nitisinonihoitoa saavien potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kun heitä hoidetaan samanaikaisesti CYP2C9:n kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea (kuten esimerkiksi varfariini ja fenyytoiini). Näiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on ehkä muutettava (ks. kohta 4.5).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Glyseroli

Yksi ml sisältää 500 mg. Yksi 20 ml:n oraalisuspensioannos (10 g glyserolia) tai suurempi voi aiheuttaa päänsärkyä, vatsavaivoja ja ripulia.

Natrium

Yksi ml sisältää 0,7 mg (0,03 mmol).

Natriumbentsoaatti

Yksi ml sisältää 1 mg. Bilirubiinin nousu sen jälkeen, kun se on bentsoidihapon ja sen suolojen vaikutuksesta syrjäytynyt albumiinista, voi lisätä keltaisuutta ennenaikaisesti ja täysiaikaisina syntyneillä keltatautisilla vastasyntyneillä ja kehittyä kernikterukseksi (konjugoimattoman bilirubiinin kertyminen aivokudokseen). Tämän vuoksi on erittäin tärkeää seurata tarkasti bilirubiinin plasmapitoisuuksia vastasyntyneellä potilaalla. Bilirubiinipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista. Jos plasman bilirubiinipitoisuudet ovat selvästi kohonneet, on harkittava asianmukaisesti määritetyn osan Orfadin-kapselista antamista oraalisuspension sijaan erityisesti ennenaikaisesti syntyneille potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten asidoosi ja alhainen albumiinipitoisuus. Orfadin-kapselihoitoa tulee antaa, kunnes konjugoimattoman bilirubiinin pitoisuudet plasmassa ovat normalisoituneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nitisinoni metaboloituu *in vitro* CYP3A4:n kautta. Tästä syystä annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun nitisinonia annetaan samanaikaisesti tämän entsyymien estäjien tai induktorien kanssa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni on kohtalainen CYP2C9:n estäjä (tolbutamidin AUC-arvon 2,3-kertainen nousu), minkä vuoksi nitisinonihoito voi johtaa samanaikaisesti annettujen, pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4).

Nitisinoni on heikko CYP2E1:n induktori (klooritsoksatsolin AUC-arvon 30 %:n lasku) ja heikko OAT1:n ja OAT3:n estäjä (furosemidin AUC-arvon 1,7-kertainen nousu), mutta nitisinoni ei estänyt CYP2D6-entsyymiä (ks. kohta 5.2).

Ruoka ei vaikuta nitisinonioraalisuspension biologiseen hyötyosuuteen, mutta lääkkeen ottaminen ruoan kanssa hidastaa imeytymisnopeutta ja vähentää siten pitoisuuksien vaihtelua seerumissa annosten välillä. Tästä syystä suositellaan, että oraalisuspensio otettaisiin ruokailun yhteydessä ks. kohta 4.2.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja nitisinonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Orfadin-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa Orfadin-valmisteella. Nitisinoni läpäisee ihmisen istukan.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nitisinoni ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu haitallisia syntymänjälkeisiä vaikutuksia maidon kautta tapahtuneen nitisinonialtistuksen jälkeen. Näin ollen nitisinonia käyttävät äidit eivät saa imettää, sillä imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Tietoja nitisinonin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Orfadin-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Silmiin liittyvät haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) voivat heikentää näkemistä. Jos näköhäiriöitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita ennen kuin häiriöt ovat loppuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Vaikutustapansa perusteella nitisinoni suurentaa tyrosiinipitoisuuksia kaikilla nitisinonihoitoa saavilla potilailla. Täten suurentuneisiin tyrosiinipitoisuuksiin liittyvät silmähaittavaikutukset, kuten konjunktiviitti, sarveiskalvon samentuma, keratiitti, valonarkuus ja silmäkipu, ovat yleisiä sekä HT-1-että AKU-potilailla. HT-1-potilailla muita yleisiä haittavaikutuksia ovat mm. trombosytopenia, leukopenia ja granulositytopenia. Eksfoliativista dermatiittia saattaa esiintyä melko harvinaisesti.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan ja ne perustuvat HT-1- ja AKU-potilailla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja HT-1-potilaista saatuihin markkinoilletulon jälkeisen käytön tietoihin. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä

arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys HT-1-potilailla	Esiintymistiheys AKU-potilailla ¹	Haittavaikutus
Infektiot		Yleinen	Keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume
Veri ja imukudos	Yleinen		Trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia
	Melko harvinainen		Leukosytoosi
Silmät	Yleinen		Konjunktiviitti, sarveiskalvon samentuma, keratiitti, valonarkuus
		Hyvin yleinen ²	Keratopatia
	Yleinen	Hyvin yleinen ²	Silmäkipu
	Melko harvinainen		Luomitulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen		Eksfoliativinen dermatiitti, punoittava ihottuma
	Melko harvinainen	Yleinen	Kutina, ihottuma
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Suurentunut tyrosiinipitoisuus

¹Esiintymistiheys perustuu yhteen AKU-potilailla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen.

²Suurentuneeseen tyrosiinipitoisuuteen liittyy silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin määrää AKU-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ruokavaliossa ei rajoitettu.

Valikoitujen haittatapahtumien kuvaus

Nitisinonihoido suurentaa tyrosiinipitoisuuksia. Tyrosiinitason nousun on nähty liittyvän silmiin liittyviä haittavaikutuksia, kuten sarveiskalvon samentumiin ja hyperkeratoottisiin leesioihin HT-1- ja AKU-potilailla. Tyrosiinin ja fenyylialaniinin rajoituksen ruokavaliossa pitäisi torjua tämäntyyppiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia pienentämällä tyrosiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4). Kliinisissä HT-1-tutkimuksissa granulositytopenia oli vain melko harvoin vaikea ($< 0,5 \times 10^9/l$) eikä siihen liittynyt infektiota. MedDRA-elinjärjestelmäluokkaan ”veri ja imukudos” liittyvät haittavaikutukset hävisivät nitisinonihoidoa jatkettaessa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili HT-1-potilailla perustuu pääasiassa pediatriisiin potilaisiin, sillä nitisinonihoido on aloitettava mahdollisimman pian perinnöllisen tyypin I tyrosinemian toteamisen jälkeen. Kliinisen tutkimuksen ja markkinoilletulon jälkeisten tietojen perusteella ei ole viitteitä siitä, että turvallisuusprofiili olisi erilainen pediatristen potilaiden eri alaryhmillä tai erilainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos normaalia ruokavaliota (ilman tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoitusta) noudattava henkilö ottaa vahingossa nitisinonia, tyrosiinipitoisuus suurenee. Tyrosiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt silmiin, ihoon ja hermostoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia. Ruokavalion tyrosiini- ja fenyylialaniinirajoituksen pitäisi rajoittaa tämäntyyppiseen tyrosinemiaan liittyviä toksisia vaikutuksia. Erityistä yliannostuksen hoitoa koskevaa tietoa ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16A X04.

Vaikutusmekanismi

Nitisinoni on 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasin (tyrosiinimetabolian toinen vaihe) kilpaileva estäjä. Estämällä tyrosiinin normaalia kataboliaa HT-1- ja AKU-potilailla nitisinoni estää haitallisten metaboliittien kumulaatiota 4-hydroksifenyylipyruvaattidioksigenaasivaiheesta alkaen.

Biokemiallinen häiriö HT-1:ssa on fumaryyliasetoasetatthydrolaasin vaje. Kyseinen entsyymi on tyrosiinkataboliareitin viimeinen entsyymi. Nitisinoni estää myrkyllisten välituotteiden eli maleyyliasetoasetatin ja fumaryyliasetoasetatin kumulaatiota. Muuten nämä välituotteet muuntuvat myrkyllisiksi metaboliiteiksi, sukkinyyliasetoniksi ja sukkinyyliasetoasetatiksi. Sukkinyyliasetoni estää porfyriinisynteesireittiä, mikä johtaa 5-aminolevulinaatin kumulaatioon.

Biokemiallinen häiriö AKU:ssa on homogentisaatti-1,2-dioksygenaasin (tyrosiinkataboliareitin kolmas entsyymi) vaje. Nitisinoni estää haitallisen metaboliitin eli homogentisiinihapon (HGA) kumulaatiota, joka muuten johtaisi nivelten ja ruston okronoosiin ja taudin kliinisten piirteiden ilmaantumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

HT-1-potilailla nitisinonihoito normalisoi porfyriinimetabolian, punasolujen porfobilinogeenisynteesiaktiivisuuden ja virtsan 5-aminolevulinaattipitoisuuden, vähentää sukkinyyliasetonin erittymistä virtsaan, suurentaa plasman tyrosiinipitoisuutta ja lisää fenolihappojen erittymistä virtsaan. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että yli 90 %:lla potilaista virtsan sukkinyyliasetonipitoisuus normalisoitui ensimmäisellä hoitoviikolla. Virtsassa ja plasmassa ei pitäisi olla havaittavissa sukkinyyliasetonia, kun nitisinoniannos on sovitettu oikein.

AKU-potilailla nitisinonihoito vähentää HGA:n kumulaatiota. Kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että virtsan HGA-pitoisuus pieneni 99,7 % ja seerumin HGA-pitoisuus 98,8 % kaksitoista kuukautta kestäneen nitisinonihoidon jälkeen verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa.

Kliininen teho ja turvallisuus HT-1:n hoidossa

Kliininen tutkimus oli avoin ja kontrolloimaton. Tutkimuksessa käytettiin kahdesti vuorokaudessa -annostusta. Yhteenveto eloonjäämistodennäköisyydestä 2, 4 ja 6 vuoden nitisinonihoidon jälkeen on esitetty alla olevassa taulukossa.

NTBC-tutkimus (N=250)			
Ikä hoidon aloitushetkellä	2 vuotta	4 vuotta	6 vuotta
≤ 2 kk	93 %	93 %	93 %
≤ 6 kk	93 %	93 %	93 %
> 6 kk	96 %	95 %	95 %
Yhteensä	94 %	94 %	94 %

Historiallisena vertailukohteena käytetyssä tutkimuksessa (van Spronsen et al., 1994) eloonjäämistodennäköisyys oli alla esitetyn mukainen.

Ikä oireiden ilmetessä	1 vuosi	2 vuotta
< 2 kk	38 %	29 %
> 2-6 kk	74 %	74 %
> 6 kk	96 %	96 %

Nitisinonihoidon todettiin myös pienentävän maksasyövän riskiä verrattuna aiempiin tietoihin pelkästä ruokavaliorajoitushoidosta. Lisäksi nitisinonihoidon varhaisen aloittamisen todettiin pienentävän maksasyövän riskiä edelleen.

Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny 2, 4 ja 6 vuoden kuluessa nitisinonihoidon aikana potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa korkeintaan 24 kuukauden ikäisiä, sekä potilailla, jotka olivat hoidon alkaessa yli 24 kuukauden ikäisiä, on esitetty seuraavassa taulukossa:

NTBC-tutkimus (N=250)							
	Potilaiden lukumäärä				Todennäköisyys, että maksasyöpää ei esiinny (95 %:n luottamusväli)		
	alussa	2 vuoden kohdalla	4 vuoden kohdalla	6 vuoden kohdalla	2 vuoden kohdalla	4 vuoden kohdalla	6 vuoden kohdalla
Kaikki potilaat	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Ikä hoidon alkaessa ≤24 kk	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Ikä hoidon alkaessa >24 kk	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

Kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa tyyppin 1 tyrosinemiaa sairastavien potilaiden hoitona oli pelkästään ruokavaliorajoitus, ilmeni, että maksasyöpä oli diagnosoitu 18 %:lla kaikista 2-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista.

19 HT-1-potilaalla suoritettiin tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida kerran vuorokaudessa -annostuksen farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti vuorokaudessa -annostukseen. Kerran vuorokaudessa- ja kahdesti vuorokaudessa -annostusten haittavaikutuksissa tai muissa turvallisuusarvioissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu kerran vuorokaudessa -annostusjakson päättyessä virtsassa sukkinyyliasetonia (SA). Tutkimus osoittaa, että kerran vuorokaudessa -annostus on turvallinen ja tehokas kaikenikäisille potilaille. Tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on kuitenkin vähän.

Kliininen teho ja turvallisuus AKU:n hoidossa

Nitisinonin teho ja turvallisuus aikuisten AKU-potilaiden hoidossa annoksena 10 mg kerran vuorokaudessa on osoitettu satunnaistetussa, arvioijan suhteen sokkoutetussa, hoidottomuudella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmällä tehdyssä, 48 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 138 potilaalla (joista 69 sai nitisinonihoidon). Ensijaisena päätetapahtumana oli vaikutus virtsan HGA-pitoisuuksiin, joissa todettiin 99,7 %:n vähenemä 12 kuukautta kestäneen nitisinonihoidon jälkeen verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa. Nitisinonihoidolla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä myönteinen vaikutus cAKUSSI-pisteisiin, silmien pigmentaatioon, korvien pigmentaatioon, lonkan osteopeniaan ja useisiin selkärangan kipualueisiin verrattuna verrokkeihin, jotka eivät saaneet hoitoa. cAKUSSI-pisteisiin sisältyvät silmien ja korvien pigmentaatio, munuais- ja eturauhaskivet, aorttastenoosi, osteopenia, luunmurtumat, jänteiden/nivelsiteiden/lihasten repeämät, kyfoosi, skolioosi, tekonivelleikkaukset ja muut AKU:n ilmenemismuodot. Nitisinonihoidon saaneilla potilailla todettu HGA-pitoisuuksien lasku siis vähensi okronoottista prosessia ja taudin kliinisiä ilmentymiä ja hidasti siten taudin etenemistä.

Hoitamattomiin potilaisiin verrattuna nitisinonihoidon saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän silmiin liittyviä tapahtumia, kuten keratopatiaa ja silmäkipua, infektoita, päänsärkyä ja painonnousua. Keratopatia johti hoidon tilapäiseen tai pysyvään lopettamiseen 14 %:lla nitisinonihoidon saaneista potilaista, mutta tila korjaantui nitisinonihoidon lopettamisen jälkeen.

Yli 70-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla tietoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Nitisinonin imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Kun 10 terveelle miespuoliselle koehenkilölle annettiin kerta-annos nitisinonikapseleita (1 mg/kg), nitisinonin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa oli 54 tuntia (vaihteluväli 39–86 tuntia). Populaatiofarmakokinetiikan analyysi on tehty 207 HT-1-potilaan ryhmällä. Puhdistumaksi määritettiin 0,0956 l/kg/vrk ja puoliintumisajaksi 52,1 tuntia.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja ja cDNA:ta ilmentäviä P450-entsyymejä, todettiin vähäistä CYP 3A4-välitteistä metaboliaa.

Erästä kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta saatujen, 80 mg:n nitisinonia vakaassa tilassa koskevien tietojen perusteella nitisinoni aiheutti tolbutamidin, joka on CYP2C9:n substraatti, AUC_∞-arvon 2,3-kertaisen nousun, mikä viittaa nitisinonin olevan kohtalainen CYP2C9:n estäjä. Nitisinoni aiheutti noin 30 %:n laskun klooritsoksatsonin AUC_∞-arvoon, mikä viittaa sen olevan heikko CYP2E1:n induktori. Nitisinoni ei estä CYP2D6-entsyymiä, koska nitisinonin antamisella ei ollut vaikutusta metoprololin AUC_∞-arvoon. Furosemidin AUC-arvo_∞ nousi 1,7-kertaiseksi, mikä viittaa OAT1/OAT3-proteiinin heikkoon estämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

In vitro -tutkimusten perusteella nitisinoni ei todennäköisesti estä CYP1A2-, 2C19- tai 3A4-välitteistä metaboliaa eikä todennäköisesti induoi CYP1A2-, 2B6- tai 3A4/5-proteiineja. Nitisinoni ei todennäköisesti estä P-gp-, BCRP- tai OCT2-välitteistä kuljetusta. Hoitotilanteessa saavutettu nitisinonin pitoisuus plasmassa ei todennäköisesti estä OATP1B1-, OATP1B3-välitteistä kuljetusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nitisinonin on havaittu aiheuttavan alkio- ja sikiötöksisyyttä hiirillä ja kaneilla kliinisesti merkittävillä annoksilla. Kaneilla nitisinoni aiheutti annokseen liittyvää epämuodostumien (napatyra ja vatsahalkio) lisääntymistä, kun annos oli vähintään 2,5-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen (2 mg/kg/vrk).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa hiirillä poikasten elossaolo heikentyi ja poikasten kasvu hidastui vieroitusaikana tilastollisesti merkitsevästi annoksen ollessa ennen syntymää 125-kertainen ja syntymän jälkeen 25-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen. Negatiivinen vaikutus poikasten elossaoloon alkoi suuntauksenomaisesti annoksella 5 mg/kg/vrk. Rotilla altistus maidon kautta aiheutti poikasten keskipainon laskua ja sarveiskalvoleesioita.

In vitro -tutkimuksissa ei havaittu mutageenista vaikutusta, mutta heikko klastogeeninen vaikutus havaittiin. Genotoksisuudesta ei saatu näyttöä *in vivo* (hiiren pikkutumakoe ja hiiren maksan odottamatonta DNA-synteesiä koskeva koe). Nitisinoni ei osoittautunut karsinogeeniseksi 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä (TgrasH2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa
Glyseroli
Polysorbaatti 80
Natriumbentsoaatti (E211)
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Mansikka-aromi (keinotekoinen)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen käytönaikainen stabiiliusaika on yksi 2 kuukauden jakso enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä pystyasennossa.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on valkoinen HDPE-turvakierrekorkki, jossa avaamattomuuden osoittava sinetti. Yksi pullo sisältää 90 ml oraalisuspensiota.
Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, yhden LDPE-pulloadapterin ja 3 polypropyleenistä (PP) valmistettua mittaruiskua (1,5 ml, 3 ml ja 6 ml).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Voimakkaasti ravistamalla tehtävä dispergointi on tarpeen ennen jokaista käyttökertaa. Ennen dispergointia tämä lääkevalmiste saattaa näyttää kiinteältä paakulta, jossa on hieman opalisoiava supernatantti. Annos vedetään ruiskuun ja annetaan välittömästi dispergoinnin jälkeen. On tärkeää noudattaa alla annettuja annoksen valmistus- ja anto-ohjeita huolellisesti annostuksen tarkkuuden varmistamiseksi.

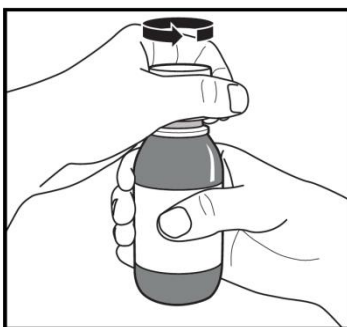
Pakkaus sisältää kolme mittaruiskua (1,5 ml, 3 ml ja 6 ml) lääkärin määräämän annoksen tarkkaa mittaamista varten. On suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilasta tai hoitajaa mittaruiskujen käytössä, jotta lääkettä annetaan varmasti oikea määrä.

Uuden lääkepullon käyttöönoton valmistelu ensimmäistä käyttökertaa varten:

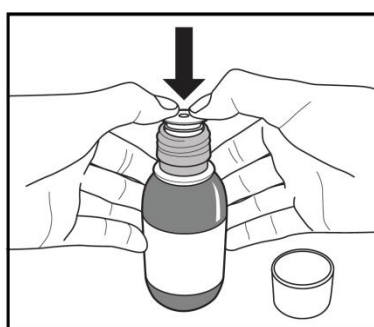
Ennen ensimmäisen annoksen ottamista pulloa on ravistettava voimakkaasti, koska pitkäkestoisen säilytyksen aikana hiukkaset muodostavat kiinteän paakun pullon pohjalle.



Kuva A.



Kuva B.

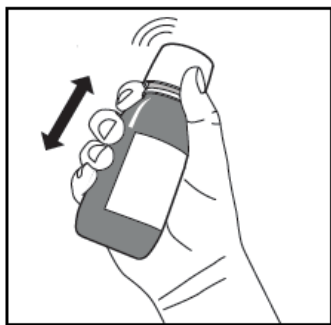


Kuva C.

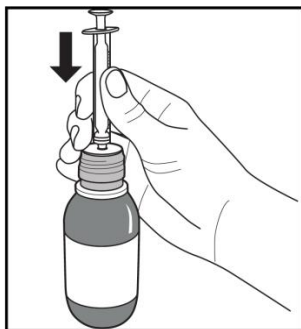
1. Pullo otetaan jääkaapista ja pullon etikettiin merkitään päivämäärä, jolloin pullo otettiin jääkaapista.
2. Pulloa ravistetaan voimakkaasti **vähintään 20 sekunnin** ajan kunnes kiinteä paakku pullon pohjalta on täysin hajonnut (kuva A).
3. Turvakierrekorkki poistetaan painamalla sitä lujasti alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään (kuva B).
4. Avattu pullo asetetaan pystyasentoon pöydälle. Muovinen adapteri painetaan tiukasti mahdollisimman pitkälle pullon kaulaan (kuva C) ja pullo suljetaan turvakierrekorkilla.

Katso annosteluohjeet seuraavasta kohdasta ”Lääkeannoksen valmistelu”

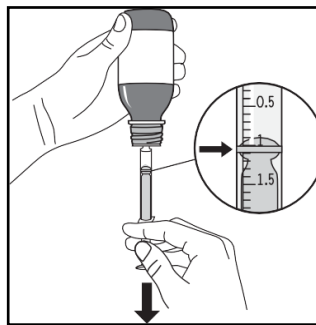
Lääkeannoksen valmistelu



Kuva D.



Kuva E.



Kuva F.

1. Pulloa ravistetaan voimakkaasti **vähintään 5 sekunnin** ajan (kuva D).
2. Pullo avataan välittömästi tämän jälkeen poistamalla turvakierrekorkki.
3. Mittaruiskun sisällä oleva mäntä painetaan kokonaan pohjaan.
4. Pullo pidetään pystyasennossa ja mittaruisku työnnetään tiukasti pullonsuussa olevan adapterin reikään (kuva E).
5. Pullo käännetään varovasti ylösalaisin, kun mittaruisku on paikoillaan (kuva F).
6. Lääkärin määräämä annos (ml) vedetään mittaruiskuun vetämällä mäntää **hitaasti** alaspäin, kunnes männän yläreuna on samalla tasolla annosta osoittavan viivan kanssa (kuva F). Jos täytetyn ruiskun sisällä näkyy ilmakuplia, mäntää on painettava takaisin ylös, kunnes ilmakuplat häviävät. Mäntä vedetään tämän jälkeen uudelleen alas, kunnes yläreuna on samalla tasolla annosta osoittavan viivan kanssa.
7. Pullo käännetään uudelleen pystyasentoon. Mittaruisku irrotetaan vääntämällä se varovasti irti pullosta.
8. Annos on annettava suuhun välittömästi (laimentamatta), jotta mittaruiskuun ei muodostu paakkuja. Mittaruisku on tyhjennettävä **hitaasti**, jotta nieleminen on mahdollista. Nopea lääkkeen ruiskuttaminen voi aiheuttaa tukehtumisen.
9. Turvakierrekorkki on asetettava takaisin heti käytön jälkeen. Pullon adapteria ei saa poistaa.
10. Pulloa voidaan säilyttää korkeintaan 25°C:n lämmössä tai jääkaapissa.

Puhdistus

Mittaruisku puhdistetaan **heti** pelkällä kylmällä hanavedellä ja tarpeen mukaan mäntää painamalla ja vetämällä. Ylimääräinen vesi ravistetaan pois ja mittaruisku jätetään kuivumaan seuraavaa antokertaa varten. Älä irrota mittaruiskun osia toisistaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/303/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 helmikuuta 2005

Viimeinen uudistamisen päivämäärä: 19 tammikuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

2 mg:n, 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n kovat kapselit:

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

4 mg/ml oraalisuspensio:

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orfadin 2 mg kovat kapselit
Orfadin 5 mg kovat kapselit
Orfadin 10 mg kovat kapselit
Orfadin 20 mg kovat kapselit
nitisinoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 2 mg nitisinonia
Yksi kapseli sisältää 5 mg nitisinonia
Yksi kapseli sisältää 10 mg nitisinonia
Yksi kapseli sisältää 20 mg nitisinonia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Orfadin 2 mg kovat kapselit
Orfadin 5 mg kovat kapselit
Orfadin 10 mg kovat kapselit
Orfadin 20 mg kovat kapselit
nitisinoni
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

5. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

2mg: Säilytä jääkaapissa. Valmistetta voi säilyttää yhden 2 kuukauden jakson ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.
Päivämäärä, jolloin otettu pois jääkaapista:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Säilytä jääkaapissa. Valmistetta voi säilyttää yhden 3 kuukauden jakson ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.
Päivämäärä, jolloin otettu pois jääkaapista:

6. ERÄNUMERO

Lot

7. SISÄLLÖN MÄÄRÄ YKSIKKÖINÄ

60 kapselia

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orfadin 4 mg/ml oraalisuspensio
nitisinoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 4 mg nitisinonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraalisuspensio
1 pullo (90 ml), 1 pulloadapteri, 3 mittaruiskua (1,5 ml, 3 ml, 6 ml).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste huolellisesti ennen käyttöä.
Vain suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/303/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Orfadin 4 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orfadin 4 mg/ml oraalisuspensio
nitisinoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 4 mg nitisinonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraalisuspensio
90 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste huolellisesti ennen käyttöä.
Vain suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä pystyasennossa.
Valmistetta voidaan säilyttää yhden 2 kuukauden jakson ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.
Päivämäärä, jolloin otettu pois jääkaapista:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/303/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Orfadin 2 mg kovat kapselit

Orfadin 5 mg kovat kapselit

Orfadin 10 mg kovat kapselit

Orfadin 20 mg kovat kapselit

nitisinoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Orfadin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Orfadinia
3. Miten Orfadinia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Orfadinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Orfadin on ja mihin sitä käytetään

Orfadin sisältää vaikuttavana aineena nitisinonia. Orfadin-valmistetta käytetään:

- harvinaisen perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla (kaikissa ikäryhmissä)
- harvinaisen alkaptonurian (AKU) hoitoon aikuisilla.

Näiden häiriöiden takia elimistö ei pysty pilkkomaan tyrosiini-nimistä aminohappoa kokonaan (valkuaisaineet eli proteiinit koostuvat aminohapoista), jolloin muodostuu haitallisia aineita. Nämä aineet kertyvät elimistöön. Orfadin estää tyrosiinin hajoamisen ja estää haitallisten aineiden muodostumisen.

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoidossa tämän lääkkeen käytön aikana täytyy noudattaa erikoisruokavaliota, sillä tyrosiini säilyy elimistössä. Erikoisruokavalio perustuu tyrosiinin ja fenyyialaniinin (eräs toinen aminohappo) vähäiseen määrään.

AKU:n hoidossa lääkäri saattaa kehottaa sinua noudattamaan erityisruokavaliota.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Orfadinia

Älä ota Orfadinia

- jos olet allerginen nitisinonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana. Katso kohta ”Raskaus ja imetys”.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Orfadinia.

- Silmälääkäri tutkii silmäsi ennen nitisinohoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmäsi alkavat punoittaa tai saat muita silmäoireita, ota heti yhteys lääkäriin silmätutkimusta varten. Silmävaivat (ks. kohta 4) voivat olla merkki ruokavaliohoidon riittämättömyydestä.

Hoidon aikana otetaan verinäytteitä, joiden avulla lääkäri tarkistaa, onko hoito riittävä. Samalla varmistetaan, ettei sinulla ole mahdollisia haittavaikutuksia, jotka aiheuttavat verimuutoksia.

Jos saat Orfadin-valmistetta perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon, maksasi tutkitaan säännöllisin väliajoin, koska sairaus vaikuttaa maksaan.

Lääkäri tekee seurantatutkimuksen 6 kuukauden välein. Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, suositellaan tiheämpää seurantaväliä.

Muut lääkevalmisteet ja Orfadin

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Orfadin saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi

- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi fenytoiini)
- verihyytymien estoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi varfariini).

Orfadin ruuan kanssa

Jos hoito aloitetaan ruokailun yhteydessä, käytäntöä on syytä jatkaa.

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen turvallisuutta ei ole tutkittu raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla. Ota yhteys lääkäriin, jos suunnittelet raskautta. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi.

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, ks. kohta ”Älä ota Orfadinia”.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla kuitenkin ilmenee haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat näkökykyyn, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin näkö on palautunut normaaliksi (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

3. Miten Orfadinia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoa tällä lääkkeellä aloittavalla ja valvovalla lääkärillä tulee olla kokemusta tämän sairauden hoidosta.

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoidossa suositeltu kokonaisvuorokausiannos on 1 mg/painokilo annettuna suun kautta. Lääkäri muuttaa annosta yksilöllisesti.

Lääkeannos suositellaan annosteltavaksi kerran vuorokaudessa. Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

AKU:n hoidossa suositeltu annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Jos sinun on vaikea niellä kapseleita, voit avata kapselin ja sekoittaa jauheen pieneen määrään vettä tai ravintovalmistetta juuri ennen ottamista.

Jos otat enemmän Orfadinia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut lääkettä enemmän kuin pitäisi, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Orfadinia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat annoksen, ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos lopetat Orfadinin oton

Jos lääke ei mielestäsi vaikuta kunnolla, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Älä muuta annosta äläkä lopeta hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset silmiin liittyviä haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteys lääkäriin silmätutkimusta varten. Nitisinonihoido suurentaa veren tyrosiinipitoisuutta, mikä voi aiheuttaa silmiin liittyviä oireita. Potilailla, joilla on perinnöllinen tyypin I tyrosinemia, kohonneista tyrosiinipitoisuuksista aiheutuvia yleisesti ilmoitettuja silmiin liittyviä haittavaikutuksia (joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 100:sta) ovat silmätulehdus (sidekalvotulehdus), sarveiskalvon samentuma ja tulehdus, valonarkuus ja silmäkipu. Silmäluomitulehdus on melko harvinainen haittavaikutus (enintään 1 käyttäjällä 100:sta). AKU-potilailla silmä-ärsytys (keratopatia) ja silmäkipu ovat hyvin yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia (joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).

Muut perinnöllistä tyypin 1 tyrosinemiaa sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla:Muut yleiset haittavaikutukset

- verihiutaleiden ja veren valkosolujen määrän pieneneminen, tiettyjen veren valkosolujen (jyvässolujen) vähäisyys.

Muut melko harvinaiset haittavaikutukset

- veren valkosolujen määrän suureneminen
- kutina, hilseilevä ihotulehdus, ihottuma.

Muut AKU-potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla:Muut yleiset haittavaikutukset

- keuhkoputkitulehdus
- keuhkokuume
- kutina, ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Orfadinin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Valmistetta voidaan säilyttää yksi 2 kuukauden (2 mg kapseli) tai 3 kuukauden (5 mg, 10 mg ja 20 mg kapselit) jakso enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

Älä unohda merkitä purkkiin päivämäärää, jolloin purkki otettiin pois jääkaapista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Orfadin sisältää

- Vaikuttava aine on nitisinoni.
Orfadin 2 mg: yksi kapseli sisältää 2 mg nitisinonia.
Orfadin 5 mg: yksi kapseli sisältää 5 mg nitisinonia.
Orfadin 10 mg: yksi kapseli sisältää 10 mg nitisinonia.
Orfadin 20 mg: yksi kapseli sisältää 20 mg nitisinonia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: tärkkelys, esigelatinoitu (maissi).
Kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171).
Kapselin muste: rautaoksidi (E172), sellakka, propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kapselit ovat valkoisia, läpinäkymättömiä, kovia, liivateesta valmistettuja kapseleita, joihin on merkitty mustalla ”NTBC” ja vahvuus ”2 mg”, ”5 mg”, ”10 mg” tai ”20 mg”. Kapseli sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Kapselit on pakattu muovipurkkeihin, joissa on avaamattomuuden osoittava kansi. Yksi purkki sisältää 60 kapselia.

Myyntiluvan haltija

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Orfadin 4 mg/ml oraalisuspensio nitisinoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Orfadin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Orfadinia
3. Miten Orfadinia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Orfadinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Orfadin on ja mihin sitä käytetään

Orfadin sisältää vaikuttavana aineena nitisinonia. Orfadin-valmistetta käytetään:

- harvinaisen perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla (kaikissa ikäryhmissä)
- harvinaisen alkaptonurian (AKU) hoitoon aikuisilla.

Näiden häiriöiden takia elimistö ei pysty pilkkomaan tyrosiini-nimistä aminohappoa kokonaan (valkuaisaineet eli proteiinit koostuvat aminohapoista), jolloin muodostuu haitallisia aineita. Nämä aineet kertyvät elimistöön. Orfadin estää tyrosiinin hajoamisen ja estää haitallisten aineiden muodostumisen.

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoidossa tämän lääkkeen käytön aikana täytyy noudattaa erikoisruokavaliota, sillä tyrosiini säilyy elimistössä. Erikoisruokavalio perustuu tyrosiinin ja fenyylialaniinin (eräs toinen aminohappo) vähäiseen määrään.

AKU:n hoidossa lääkäri saattaa kehottaa sinua noudattamaan erityisruokavaliota.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Orfadinia

Älä ota Orfadinia

- jos olet allerginen nitisinonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana. Katso kohta ”Raskaus ja imetys”.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Orfadinia.

- Silmälääkäri tutkii silmäsi ennen nitisinonihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmäsi alkavat punoittaa tai saat muita silmäoireita, ota heti yhteys lääkäriin silmätutkimusta varten. Silmävaivat (ks. kohta 4) voivat olla merkki ruokavalioidon riittämättömyydestä.

Hoidon aikana otetaan verinäytteitä, joiden avulla lääkäri tarkistaa, onko hoito riittävä. Samalla varmistetaan, ettei sinulla ole mahdollisia haittavaikutuksia, jotka aiheuttavat verimuutoksia.

Jos saat Orfadin-valmistetta perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoon, maksasi tutkitaan säännöllisin väliajoin, koska sairaus vaikuttaa maksaan.

Lääkäri tekee seurantatutkimuksen 6 kuukauden välein. Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, suositellaan tiheämpää seurantaväliä.

Muut lääkevalmisteet ja Orfadin

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Orfadin saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi

- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi fenytoiini)
- verihyytymien estoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi varfariini).

Orfadin ruuan kanssa

On suositeltavaa ottaa oraalisuspensio ruoan kanssa.

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen turvallisuutta ei ole tutkittu raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla. Ota yhteys lääkäriin, jos suunnittelet raskautta. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi.

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, ks. kohta ”Älä ota Orfadinia”.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla kuitenkin ilmenee haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat näkökykyyn, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin näkö on palautunut normaaliksi (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Orfadin sisältää natriumia, glyserolia ja natriumbentsoaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,7 mg (0,03 mmol) natriumia per millilitra.

20 ml:n tai sitä suurempi annos oraalisuspensiota (10 g glyserolia) voi aiheuttaa päänsärkyä, vatsavaivoja ja ripulia.

Natriumbentsoaatti saattaa lisätä keltaisuutta (ihon ja silmien muuttuminen keltaiseksi) ennenaikaisesti tai täysiaikaisina syntyneillä keltatautisilla vastasyntyneillä ja kehittyä kernikterukseksi (aivoihin kertyneen bilirubiinin aiheuttama aivovaurio). Vastasyntyneen vauvan veren bilirubiinimääriä (bilirubiini on aine, joka aiheuttaa ihon voimakasta keltaisuutta) tarkkaillaan huolellisesti. Jos määrät ovat huomattavasti suurempia kuin niiden pitäisi olla, erityisesti ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla, joilla on riskitekijöitä, kuten asidoosi (liian alhainen veren pH-arvo) ja albumiinin (eräs veren proteiini) alhainen pitoisuus, harkitaan hoitoa Orfadin-kapseleilla oraalisuspension sijasta kunnes bilirubiinin pitoisuudet plasmassa ovat normalisoituneet.

3. Miten Orfadinia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Noudata alla annettuja annoksen valmistus- ja anto-ohjeita huolellisesti annostuksen tarkkuuden varmistamiseksi.

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoitoa tällä lääkkeellä aloittavalla ja valvovalla lääkäriillä tulee olla kokemusta tämän sairauden hoidosta.

Perinnöllisen tyypin 1 tyrosinemian hoidossa suositeltu kokonaisvuorokausiannos on 1 mg/painokilo annettuna suun kautta. Lääkäri muuttaa annosta yksilöllisesti.

Lääkeannos suositellaan annosteltavaksi kerran vuorokaudessa. Mutta koska on olemassa vähän tietoja potilaista, joiden kehon paino on <20 kg, on suositeltavaa jakaa tälle potilasryhmälle annettava kokonaisvuorokausiannos kahteen päivittäin annettavaan annokseen.

AKU:n hoidossa suositeltu annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Oraalisuspensio annetaan mittaruiskulla suoraan suuhun laimentamatta.

Orfadinia ei saa pistää suoneen. Älä kiinnitä ruiskuun neulaa.

Otettavan annoksen valmistelu

Lääkärin määräämä annos ilmoitetaan **millilitroina (ml)**, ei milligrammoina (mg). Tämä johtuu siitä, että pullosta oikean annoksen ottamiseen tarkoitettussa mittaruiskussa on millilitra-asteikko. **Jos lääkkeen määrä on ilmoitettu reseptissä milligrammoina, kysy neuvoa apteekkihenkilökunnalta tai lääkäriltä.**

Pakkaus sisältää lääkepullon, jossa on korkki, pulloadapterin ja kolme mittaruiskua (1,5 ml, 3 ml ja 6 ml). Käytä lääkkeen ottamiseen aina yhtä pakkauksen mittaruiskuista.

- 1,5 ml:n mittaruiskuun (pienin mittaruisku) on merkitty 0,1-1,5 ml:n asteikko, joka on jaettu 0,05 ml:n asteisiin. Sitä käytetään enintään 1,5 ml:n kokoisten annosten mittaamiseen.
- 3 ml:n mittaruiskuun (keskikokoinen mittaruisku) on merkitty 1-3 ml:n asteikko, joka on jaettu 0,1 ml:n asteisiin. Sitä käytetään yli 1,5 ml:n ja enintään 3 ml:n kokoisten annosten mittaamiseen.
- 6 ml:n mittaruiskuun (suurin mittaruisku) on merkitty 1-6 ml:n asteikko, joka on jaettu 0,25 ml:n asteisiin. Sitä käytetään yli 3 ml:n kokoisten annosten mittaamiseen.

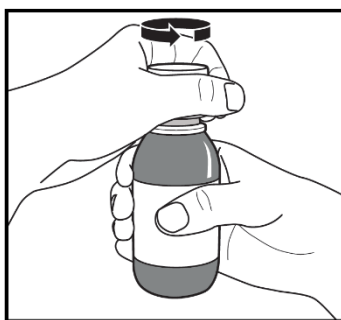
Lääkkeen otossa on tärkeää käyttää oikeaa mittaruiskua. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja neuvoo lääkärin määräämästä annoksesta riippuen, mitä mittaruiskua on käytettävä.

Uuden lääkepullon käyttöönoton valmistelu ensimmäistä käyttökertaa varten:

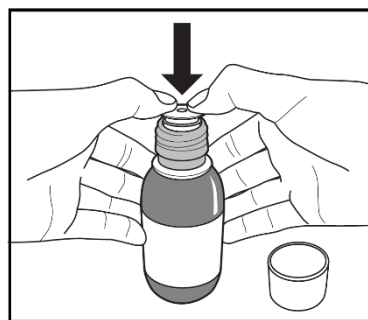
Ravista pulloa voimakkaasti ennen ensimmäisen annoksen ottamista, koska pitkäkestoisen säilytyksen aikana hiukkaset muodostavat kiinteän paakun pullon pohjalle. Noudata seuraavia ohjeita:



Kuva A.



Kuva B.

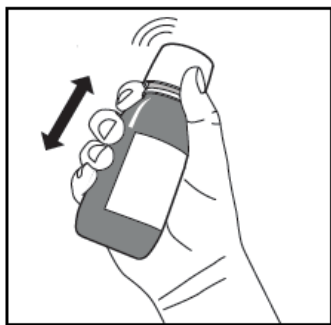


Kuva C.

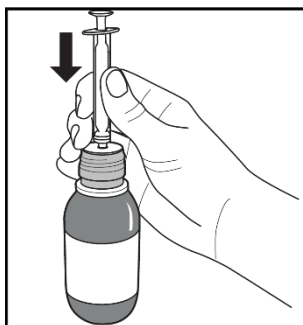
1. Ota pullo jääkaapista. Merkitse pullon etikettiin päivämäärä, jolloin pullo otettiin jääkaapista.
2. Ravista pulloa voimakkaasti **vähintään 20 sekunnin** ajan kunnes kiinteä paakku pullon pohjalta on täysin hajonnut (kuva A).
3. Poista turvakierrekorkki painamalla sitä lujasti alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään (kuva B).
4. Aseta avattu pullo pystyasentoon pöydälle. Paina muovinen adapteri tiukasti mahdollisimman pitkälle pullon kaulaan (kuva C) ja sulje pullo turvakierrekorkilla.

Katso annosteluohjeet seuraavasta kohdasta ”Lääkeannoksen valmistelu”

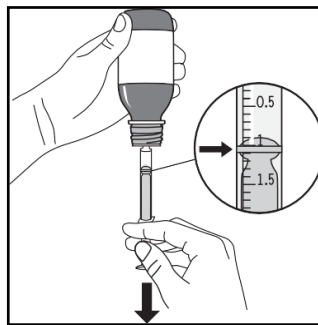
Lääkeannoksen valmistelu



Kuva D.



Kuva E.



Kuva F.

1. Ravista pulloa voimakkaasti **vähintään 5 sekunnin** ajan (kuva D).
2. Avaa pullo välittömästi tämän jälkeen poistamalla turvakierrekorkki.
3. Paina mittaruiskun sisällä oleva mäntä kokonaan pohjaan.
4. Pidä pullo pystyasennossa ja työnnä mittaruisku tiukasti pullonsuussa olevaan reikään (kuva E).
5. Käännä pullo varovasti ylösalaisin, kun mittaruisku on paikoillaan (kuva F).
6. Vedä lääkärin määräämä annos (ml) mittaruiskuun vetämällä mäntää **hitaasti** alaspäin, kunnes männän yläreuna on samalla tasolla annosta osoittavan viivan kanssa (kuva F). Jos täytetyn mittaruiskun sisällä näkyy ilmakuplia, paina mäntää takaisin ylös, kunnes ilmakuplat häviävät. Vedä mäntä tämän jälkeen uudelleen alas, kunnes yläreuna on samalla tasolla annosta osoittavan viivan kanssa.
7. Käännä pullo uudelleen pystyasentoon. Irrota mittaruisku vääntämällä se varovasti irti pullosta.
8. Annos on annettava suuhun välittömästi (laimentamatta), jotta mittaruiskuun ei muodostu paakkuja. Mittaruisku on tyhjennettävä **hitaasti**, jotta nieleminen on mahdollista. Nopea lääkkeen ruiskuttaminen voi aiheuttaa tukehtumisen.
9. Aseta turvakierrekorkki takaisin heti käytön jälkeen. Pullon adapteria ei saa poistaa.
10. Pulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C:ssa).

Puhdistus:

Puhdista mittaruisku **heti** pelkällä kylmällä hanavedellä ja tarpeen mukaan mäntää painamalla ja vetämällä. Ravista ylimääräinen vesi pois ja jätä mittaruisku kuivumaan seuraavaa antokertaa varten. Älä irrota mittaruiskun osia toisistaan.

Jos otat enemmän Orfadinia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut lääkettä enemmän kuin pitäisi, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Orfadinia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat annoksen, ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos lopetat Orfadinin oton

Jos lääke ei mielestäsi vaikuta kunnolla, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Älä muuta annosta äläkä lopeta hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset silmiin liittyviä haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteys lääkäriin silmätutkimusta varten. Nitisinonihoido suurentaa veren tyrosiinipitoisuutta, mikä voi aiheuttaa silmiin liittyviä oireita. Potilailla, joilla on perinnöllinen tyypin I tyrosinemia, kohonneista tyrosiinipitoisuuksista aiheutuvia yleisesti ilmoitettuja silmiin liittyviä haittavaikutuksia (joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 100:sta) ovat silmätulehdus (sidekalvotulehdus), sarveiskalvon samentuma ja tulehdus, valonarkuus ja silmäkipu. Silmäluomituulehdus on melko harvinainen haittavaikutus (enintään 1 käyttäjällä 100:sta). AKU-potilailla silmä-ärsytys (keratopatia) ja silmäkipu ovat hyvin yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia (joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).

Muut perinnöllistä tyypin 1 tyrosinemiaa sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla:

Muut yleiset haittavaikutukset

- verihiutaleiden ja veren valkosolujen määrän pieneneminen, tiettyjen veren valkosolujen (jyvässolujen) vähäisyys.

Muut melko harvinaiset haittavaikutukset

- veren valkosolujen määrän suureneminen
- kutina, hilseilevä ihotulehdus, ihottuma.

Muut AKU-potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla:

Muut yleiset haittavaikutukset

- keuhkoputkitulehdus
- keuhkokuume
- kutina, ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Orfadinin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä pullo pystyasennossa.

Avaamisen jälkeen lääkettä voidaan säilyttää yksi 2 kuukauden jakso enintään 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen se on hävitettävä.

Älä unohda merkitä purkkiin päivämäärää, jolloin purkki otettiin pois jääkaapista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Orfadin sisältää

- Vaikuttava aine on nitisinoni. Yksi ml sisältää 4 mg nitisinonia.
- Muut aineet ovat hydroksipropyylimetyyliselluloosa, glyseroli (ks. kohta 2), polysorbaatti 80, natriumbentsoaatti (E211) (ks. kohta 2), sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti (ks. kohta 2), mansikka-aromi (keinotekoinen) ja puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Oraalisuspensio on valkoinen, paksuhko, läpinäkymätön suspensio. Ennen pullon ravistamista se saattaa näyttää kiinteältä paakulta pullon pohjalla ja hieman opalisoivalta nesteeltä.

Valmiste on ruskeassa 100 ml:n lasipullossa, jossa on valkoinen turvakierrekorkki. Yksi pullo sisältää 90 ml suspensiota.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, yhden pulloadapterin ja kolme mittaruiskua, joilla lääke annetaan suun kautta.

Myyntiluvan haltija

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.