МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-007750/09-220518
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ОРФАДИН

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата: ОРФАДИН

Международное непатентованное наименование: нитизинон

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула препарата содержит:

активное вещество: нитизинон 2 мг, 5 мг, 10 мг.

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, желатин, титана диоксид, краситель железа оксид черный (Е 172).

Описание

Белые непрозрачные капсулы, содержащие порошок белого или почти белого цвета. На капсулу наносится надпись черного цвета «NTBC 2 mg», «NTBC 5 mg», «NTBC 10 mg».

Фармакотерапевтическая группа

Тирозинемии наследственной средство лечения

Код АТХ [A16AX04]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нарушение обмена веществ при наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) проявляется в нехватке фумарилацетоацетатгидролазы, которая является заключительным ферментом метаболизма тирозина. Нитизинон является конкурентным ингибитором 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, фермента, который предшествует фумарилацетоацетатгидролазе в катаболизме тирозина. Ингибируя нормальный катаболизм тирозина у пациентов с НТ-1, нитизинон предотвращает накопление токсических метаболитов - малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата. У пациентов с НТ-1 эти метаболиты превращаются в токсические производные - сукцинилацетон и

сукцинилацетоацетат. Сукцинилацетон подавляет процесс синтеза порфирина, приводящий к накоплению 5-аминолевулината.

Лечение нитизиноном ведет к нормализации метаболизма порфирина и активности порфобилиногенсинтазы эритроцитов, а также к уменьшению выделения сукцинилацетона с мочой, увеличению концентрации тирозина в плазме и увеличению выведения фенольных кислот с мочой. Данные клинического исследования демонстрируют, что более чем у 90 % пациентов содержание сукцинилацетона в моче нормализуется в течение первой недели лечения. Если доза нитизинона подобрана правильно, то сукцинилацетон в моче или плазме крови не обнаруживается.

Было отмечено, что лечение нитизиноном снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с накопленными статистическими данными по лечению только при помощи специальной диеты. Кроме того, было обнаружено, что лечение на ранних стадиях болезни приводило в дальнейшем к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

При проведении исследования для оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности применения однократной ежедневной дозировки по сравнению с двухкратной ежедневной дозировкой у 19 пациентов с НТ-1 клинически важных различий в побочных эффектах и в других критериях оценки безопасности терапии не было выявлено. Ни у одного пациента, получающего лечения с однократной ежедневной дозировкой, не был обнаружен сукцинилацетон по окончании периода лечения. Исследование показывает, что прием препарата один раз в день является безопасным и эффективным для пациентов всех возрастов. Тем не менее, данные ограничены для пациентов с весом тела меньше 20 кг.

Фармакокинетика

Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения для нитизинона не проводились. У десяти здоровых добровольцев мужского пола после приема однократной дозы нитизинона в виде капсул (1 мг/кг масса тела) период полувыведения (Т1/2) нитизинона в плазме составил 54 ч (в пределах от 39 до 86 ч). Популяционный фармакокинетический анализ проводился на группе из 207 пациентов с НТ-1.

Были измерены клиренс и Т1/2, которые составили 0,0956 л/кг веса тела/день и 52,1 ч соответственно.

Показания для применения

Лечение пациентов с подтвержденным диагнозом наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ-1) в сочетании с ограничением поступления тирозина и фенилаланина с

пищей.

Противопоказания для применения

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследований применения нитизинона у беременных женщин не проводилось. Исследования у животных выявили репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для людей неизвестен. Нитизинон нельзя применять во время беременности, за исключением случаев, когда терапевтический эффект для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли нитизинон в грудное молоко человека. Исследования у животных показали неблагоприятные постнатальные эффекты при проникновении нитизинона в грудное молоко. Поэтому, матери, принимающие нитизинон, должны воздержаться от кормления грудью, так как потенциальный риск для ребенка нельзя исключить.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов детского и взрослого возраста составляет 1 мг/кг массы тела/день при приеме внутрь. Доза должна быть скорректирована индивидуально. Рекомендуется принимать дозу один раз в день.

Тем не менее, ввиду ограниченных данных по пациентам с весом тела меньше 20 кг, в данной популяции пациентов рекомендуется делить полную ежедневную дозу на два приема.

Подбор дозы лечения

В течение всего курса лечения необходимо следить за содержанием сукцинилацетона в моче, состоянием функции печени и концентрацией алфа-фетопротеина. Если спустя 1 месяц после начала приема нитизинона в моче все же обнаруживается сукцинилацетон, дозу нитизинона следует увеличить до 1,5 мг/кг массы тела/день. Доза 2 мг/кг массы тела/день может быть назначена после исследования всех биохимических показателей. Эту дозу следует рассматривать как максимальную для всех пациентов.

Если результаты биохимического анализа удовлетворительны, дозу следует скорректировать в соответствии с массой тела.

В дополнение к вышеуказанному, в начале терапии, при переходе с дозировки два раза в день на дозировку один раз в день или ухудшении состояния необходимо более

тщательно контролировать все возможные биохимические показатели (уровень сукцинилацетона в плазме крови, уровень 5-аминолевулината в моче и активность порфобилиноген-синтазы эритроцитов).

Дополнительно к лечению нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови. Рекомендуется сочетать прием препарата с приемом пищей. Капсулу можно открыть и содержимое капсулы растворить в небольшом количестве воды или другом продукте, соответствующем специальной диете, непосредственно перед приемом.

Побочное действие

Ниже перечислены неблагоприятные реакции, которые могут быть вызваны лечением, распределенные по органам и системам организма и абсолютной частоте проявления. Частота определена как «часто» (от ≥1/100 до <1/10) или «нечасто» (от ≥1/1000 до <1/100). В пределах каждой частотной группы неблагоприятные эффекты перечислены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем

Часто: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения.

Нечасто: лейкоцитоз.

Со стороны органов зрения

Часто: конъюктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь, боль в глазах.

Нечасто: блефарит.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей

Нечасто: эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь, зуд

Описание отдельных побочных реакций

Лечение нитизиноном сопровождается повышением концентрации тирозина, что может быть ассоциировано помутнением роговицы и повышением гиперкератоза.

Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно ограничить токсичность, связанную с данным типом тирозинемии.

В клинических исследованиях агранулоцитоз встречался нечасто (<0,5x10^9/л) и не был связан с инфекциями. Побочные реакции, влияющие на кровеносную и лимфатическую системы, уменьшаются во время дальнейшего лечения нитизиноном.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Случайный прием нитизинона лицами, не соблюдающими специальную диету с ограничением потребления тирозина и

фенилаланина, приводит к повышению концентрации тирозина в организме, что сопровождается токсическим действием на органы зрения, кожу и нервную систему. Ограничение поступления тирозина и фенилаланина с пищей должно уменьшить токсический эффект, связанный с данным типом тирозинемии. Информация о специфическом лечении передозировки отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и продуктами питания

Исследований взаимодействия нитизинона с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Нитизинон метаболизируется *in vitro* с участием изофермента CYP 3A4, и поэтому при совместном применении нитизинона с ингибиторами или индукторами этого изофермента может потребоваться коррекция дозы.

На основе данных исследований *in vitro,* предполагается, что нитизинон не ингибирует изоферменты CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4-опосредованный метаболизм.

Исследований взаимодействия нитизинона с продуктами питания не проводилось. Однако, в процессе исследования эффективности и безопасности препарата нитизинон принимали вместе с продуктами питания. Поэтому, если лечение нитизиноном было начато вместе с приемом пищи, рекомендуется придерживаться этого на протяжении всего курса лечения.

Особые указания

Лечение нитизиноном должен проводить врач, имеющий опыт лечения НТ-1 пациентов.

Лечение тирозинемии любого типа следует начать как можно раньше, чтобы повысить общую выживаемость и избежать таких осложнений как печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома и поражения почек. Для повышения эффективности лечения нитизиноном следует придерживаться специальной диеты, исключающей поступление фенилаланина и тирозина, а также проводить контроль концентрации аминокислот в плазме крови, таких как тирозин и сукцинилацетон.

Контроль уровня тирозина в плазме крови

Рекомендуется провести офтальмологическое исследование перед началом лечения нитизиноном. Пациенты, у которых появились расстройства зрения в процессе лечения нитизиноном, должны быть немедленно обследованы офтальмологом. Следует установить, придерживается ли пациент специальной диеты и измерить концентрацию тирозина в плазме. Если концентрация тирозина в плазме составляет более чем 500 мкмоль/л, то необходимо более строго ограничить потребление тирозина и фенилаланина с пищей. Не рекомендуется снижать концентрацию тирозина в плазме за

счет снижения дозы или прекращения применения нитизинона, так как нарушение метаболизма может привести к ухудшению клинического состояния пациента.

Контроль состояния печени

Следует регулярно исследовать функцию печени. Также рекомендуется контролировать концентрацию альфа-фетопротеина в плазме крови. Повышение концентрации альфа-фетопротеина в плазме крови может быть признаком нескорректированного лечения. При повышении концентрации альфа-фетопротеина или появлении узловатых изменений в печени необходимо исключить злокачественные новообразования в печени.

Контроль тромбоцитов и лейкоцитов

Рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и лейкоцитов, так как в ходе клинического исследования было зафиксировано несколько случаев обратимой тромбоцитопении и лейкопении.

Пациент должен посещать врача каждые 6 месяцев; более короткие интервалы между посещениями рекомендуются в случае развития нежелательных явлений.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Орфадин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и использование механизмов. Нежелательные реакции со стороны органов зрения могут повлиять на зрение. Если развиваются нежелательные реакции со стороны органов зрения, следует воздержаться от управления транспортным средством на время ухудшения состояния.

Форма выпуска

Капсулы 2 мг, 5 мг, 10 мг

По 60 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полиэтилена низкой плотности с индикацией первого вскрытия. На флакон наклеивается этикетка. 1 флакон помещается в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

1,5 года. Не применять позже срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре 2 - 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сведиш Орфан Биовитрум Интернэшнл АБ

SE-112 76 Стокгольм, Швеция

Тел: + 46-8-697-20-00

Факс: + 46-8-697-23-30

www. sobi.com

Предприятие - производитель

Апотэк Продукцион энд Лабораториер АБ

Призмавеген 2, SE-141 75 Кунгенс Курва, Швеция

Адрес для направления претензий потребителей:

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

С/О Шведский Торговый Совет

119034, Москва, ул. Пречистенка 40/2, дом 1, 4 подъезд, 2 этаж

Тел.: +7 (495) 641 37 30, +7 (495) 748 84 79

Представитель фирмы Сухомлинова В.А.