

VI.2 Елементи резюме для громадськості

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Спадкова тирозинемія типу I (ГТ-1) є рідким генетичним захворюванням, на яке страждає менш за 900 пацієнтів в світі. Цією хворобою уражено менш за 1 на 100 000 новонароджених. Генетичний дефект у дітей, народжених із цим захворюванням, призводить до нездатності розщеплення амінокислоти тирозину, результатом чого є накопичення токсичних побічних продуктів. Метаболіти ушкоджують тканини печінки та нирок, наслідком чого є печінкова недостатність та синдром Фанконі із послідуочим пом'якшенням кісток в ранньому віці. Згодом це порушення може спричинити розвиток раку печінки.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Ефективність застосування препарату Орфадин в зв'язку із ГТ-1 була продемонстрована одразу після початку його використання в клінічному дослідженні в 1991 році. До впровадження препарату Орфадин фармакологічна терапія в зв'язку із цим захворюванням була відсутня. Лікування полягало лише в обмеженні споживання з їжею фенілаланіну та тирозину, наслідки захворювання залежали від віку людини на час появи перших симптомів. Даними міжнародного опитування (van Spronsen та співавт. 1994) було продемонстровано, що лише 29% дітей залишались живими після двох років у випадку розвитку гострої ниркової недостатності у віці до двох місяців (гостра форма). Для пацієнтів, у яких прояви захворювання спостерігались у віці від двох до шести місяців (підгостра форма) показники дворічної виживаності були вищими, та становили 74%. Причинами смерті були, переважно, печінкова недостатність (67%), рак печінки 917%) та респіраторна недостатність внаслідок нейрологічного ушкодження (10%). Для пацієнтів, у яких прояви захворювання появились у віці після 12 місяців (хронічна форма) прогноз є більш сприятливим, 96% таких пацієнтів залишались живими через два роки. Менше з тим, довготривала виживаність є надзвичайно рідкою.

Орфадин є єдиним не хірургічним видом лікування наявним наразі для пацієнтів з ГТ-1. Для пацієнтів, які отримують орфадин, дуже важливо дотримуватись дієти з низьким вмістом фенілаланіну та тирозину, для попередження підвищення рівня тирозину в сироватці крові та послідуочих проблем з боку очей.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Вік усіх пацієнтів, включених до клінічних досліджень, був меншим за 18 років. У дослідженні NTBC дані щодо расової та етнічної приналежності не реєстрували, отже, відсутні дані для демонстрації різниці ефективності та безпеки для пацієнтів різної етнічної та расової приналежності.



VI.2.4. Резюме проблем безпеки**Важливі ідентифіковані ризики**

| Ризик | Що відомо | Запобіжні заходи |
|--|--|--|
| Високий рівень амінокислоти тирозину | Оскільки Орфадин інгібує розпад амінокислоти тирозину, рівень тирозину в крові зростатиме. | Усім пацієнтам слід дотримуватись дієти з низьким вмістом тирозину. Необхідний регулярний контроль вмісту тирозину. |
| Порушення з боку очей, зумовлені високим вмістом амінокислоти тирозину | Підвищений рівень амінокислоти тирозину може призвести до утворення кристалів тирозину в очах. Наявна інформація свідчить про те, що це порушення є зворотним, яке зникає після зниження рівня тирозину. | Усім пацієнтам слід дотримуватись дієти з низьким вмістом тирозину. Необхідний регулярний контроль вмісту тирозину. Пацієнтам слід зважати на симптоми з боку очей, таких, як свербіж або почервоніння очей. |
| Зниження кількості лейкоцитів | Зниження кількості лейкоцитів потенційно збільшує ризик інфекційних захворювань. | Необхідний регулярний моніторинг рівня лейкоцитів. |

Важливі потенційні ризики

| Ризик | Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком) |
|--|--|
| Відсутність ефективності | Відсутність ефективності препарату Орфадин розглядають, як важливий потенційний ризик, оскільки це може призвести до серйозних наслідків, включно із раком печінки, що є потенційною причиною летального наслідку. |
| Порушення розвитку та когнітивні розлади | Дані, наведені в індивідуальних повідомленнях та статтях в літературних джерелах, свідчать про те, що високий рівень тирозину може призвести до порушень розвитку та когнітивних розладів, включно із синдромом дефіциту уваги, порушенням здатності до навчання та затримкою розумового розвитку. Менше з тим, дані є обмеженими, відсутній висновок щодо ролі препарату Орфадин та підвищеного рівня тирозину у розвитку цих симптомів, отже, наразі ця проблема класифікована, як важливий потенційний ризик. |
| Токсичний вплив на плід | Дані щодо токсичного впливу на плід у випадку прийому жінкою препарату Орфадин в період вагітності є дуже обмеженими, здійснюють подальший постійний збір даних з метою точнішого визначення цього потенційного ризику. |
| Застосування жінками в період годування груддю | Чи потрапляє нітизинон в грудне молоко людини, невідомо. В дослідженнях на тваринах були продемонстровані небажані постнатальні ефекти внаслідок отримання нітизинону з молоком. Отже, Матерям, які приймають нітизинон, не слід годувати груддю, оскільки ризик для немовляти виключеним бути не може (див. розділі 4.3 та 5.3). |

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ»
 Страниця 59 з 145
 вул. Лесі Українки 7-В, офіс 260
 01133, м.Київ, Україна

Відсутня інформація

| Ризик | Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком) |
|---|--|
| Взаємодія з речовинами, здатними активувати або пригнічувати ізоферменти CYP3A4 | У дослідженнях на клітинах печінки людини було продемонстровано, що метаболічне препарату Орфадин частково відбувається за участю ізоферментів печінки CYP3A4. Це означає наявність ризику того, що лікарські засоби, які впливають на ізоферменти CYP3A4, здатні вплинути і на перетворення препарату Орфадин в організмі. Можливість взаємодії класифіковано, як важливу відсутню інформацію, оскільки дослідження лікарської взаємодії не проводили, наявні лише обмежені дані, отримані для пацієнтів, які приймали Орфадин. |
| Застосування в терапії пацієнтів похилого віку | Жоден пацієнт похилого віку (пацієнти віком понад 65 років) не отримував Орфадин, оскільки є дуже мало пацієнтів похилого віку з ГТ-1, і усім ним було проведено трансплантацію печінки, що й забезпечило їм вижити без препарату Орфадин. Наразі не ідентифіковані специфічні ризики, асоційовані із застосуванням препарату Орфадин в терапії пацієнтів похилого віку. |
| Застосування в період вагітності | Наразі застосування препарату Орфадин в період вагітності не рекомендоване. Дані щодо застосування препарату Орфадин в період вагітності наразі є ще дуже обмеженими, здійснюють подальший постійний збір даних з метою точнішого визначення, чи асоційовані будь-які ризики із застосуванням препарату Орфадин в період вагітності у випадках абсолютної необхідності. |

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Додаткові заходи з мінімізації ризиків, асоційованих із застосуванням препарату Орфадин, не ідентифіковані.

КОПІЯ ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
 ТОВ «ФАРМАГЕИТ»
 Сторінка 60 з 145
 бульвар Лесі Українки 7-В, офіс 260
 01133, м.Київ, Україна

VI.2.6. Заплановані дослідження, вказані у плані післяреєстраційної розробки

Перелік досліджень, передбачених планом після реєстраційної розробки

| Дослідження/захід (включаючи номер дослідження) | Мета | Досліджувана проблема безпеки/ефективності | Статус | Дата надання проміжних і заключного звітів |
|--|-----------------------------------|---|---------------|--|
| Дослідження Sobі.NTBC-005: Не інтервенційне добровільне дослідження PASS Не інтервенційне після реєстраційне дослідження безпеки (PASS) для оцінки довготривалої безпеки застосування препарату Орфадин в зв'язку із гіпертирозиномією типу I (ГТ-1) у пацієнтів, які отримують стандартну клінічну допомогу. Категорія 3. | Дослідження довготривалої безпеки | Збільшеним рівень тирозину, Порушення з боку органу зору, асоційовані із гіпертирозиномією, Відсутність ефективності, Розвиток раку печінки, Розвиток інших злоякісних новоутворень, Розвиток когнітивних розладів, Застосування в терапії жінок в період вагітності та годування груддю. | Продовжується | Проміжні звіти в РОЗБ заплановані на 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 рік. Фінальний звіт дослідження – квітень 2020. |

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**Головні зміни, внесені до плану управління ризиками**

Важливі зміни до плану управління ризиками не вносили.

КОПІЯ ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ»
 бульвар Лесі Українки 7-В, офіс 260
 01133, м.Київ, Україна