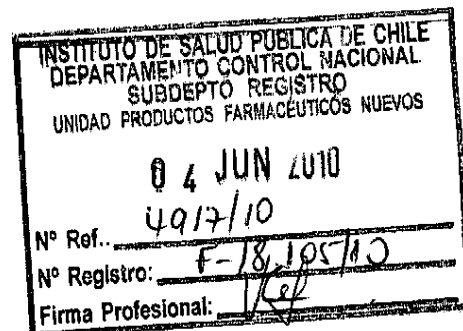


## PROYECTO FOLLETO MEDICO

ORFADIN 2 mg

Nitisinona

CAPSULAS

**1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orfadin 2 mg cápsulas duras

**2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 2 mg de nitisinona

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3.- FORMA FARMACEUTICA**

Cápsula dura

Cápsulas blancas opacas con la impresión "NTBC 2 mg" en uno de los lados de la cápsula.

**4.- DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones Terapéuticas**

Tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1) en combinación en una dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

**4.2 Posología y forma de administración.**

El tratamiento con nitisinona será iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TH-1. El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad deberá iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal. Conjuntamente con el tratamiento con nitisinona, se requiere una dieta pobre en fenilalanina y tirosina, que se monitorizará controlando los aminoácidos plasmáticos (ver sección 4.4 y 4.8)

La dosis de nitisinona deberá ajustarse individualmente en cada caso.

La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg de peso corporal al día y dividida en 2 tomas administradas por vía oral (mañana y tarde). La cápsula se puede abrir y su contenido se puede**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

dispersar en una pequeña cantidad de agua o en el suplemento dietético inmediatamente antes de tomarla (para niños pequeños o quienes no pueden deglutir las cápsulas enteras).

Se debe aconsejar a los pacientes y sus padres o cuidadores sobre la necesidad de mantener restricción dietaria de tirosina y fenilalanina cuando mientras esté en tratamiento con Orfadin para tratar tirosinemia hereditaria tipo I.

#### *Ajuste de la dosis*

Durante la monitorización periódica se deben hacer determinaciones de la succinilacetona en orina, pruebas de la función hepática y medir las concentraciones de alfa-fetoproteína (ver la sección 4.4). Si un mes después de iniciar el tratamiento con nitisinona se sigue detectando succinilacetona en orina, deberá aumentarse la dosis de nitisinona hasta 1,5 mg/kg de peso corporal al día dividida en dos tomas. Dependiendo de la evaluación de todos los parámetros bioquímicos, podría ser necesaria una dosis de 2 mg/kg de peso corporal al día. Esta dosis deberá considerarse como la dosis máxima para todos los pacientes.

Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, deberá ajustarse la dosis sólo en función del aumento de peso corporal.

Sin embargo, además de las pruebas citadas más arriba, durante la iniciación del tratamiento o si existe deterioro, puede ser necesario controlar más exhaustivamente todos los parámetros bioquímicos (es decir, succinilacetona en plasma, 5-aminolevulinato (ALA) en orina y la actividad de la porfobilinógeno (PBG) sintasa en eritrocitos).

#### **Administración:**

**Orfadin debe ser ingerido al menos 1 hora antes o al menos 2 horas después de una comida, debido a que el efecto de los alimentos es desconocido.**

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Las madres que reciben nitisinona no deberán amamantar a sus hijos (ver las secciones 4.6 y 5.3)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

*Dieta restrictiva en relación con los trastornos visuales.*

Se recomienda la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento con nitisinona. Cualquier paciente que muestre trastornos visuales durante el tratamiento con nitisinona deberá ser examinado inmediatamente por un oftalmólogo. Se establecen como condiciones la adherencia del paciente al régimen dietético y la determinación de la concentración plasmática de tirosina. En el caso de que la concentración de tirosina plasmática supere los 500 micromoles/l, deberá establecerse una dieta más restrictiva en tirosina y fenilalanina. No se recomienda reducir la concentración plasmática de tirosina reduciendo o suspendiendo la nitisinona, puesto que el defecto metabólico podría provocar el deterioro del estado clínico del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

#### *Control hepático*

La función hepática deberá controlarse periódicamente mediante las pruebas de la función hepática y técnicas de imagen del hígado. También se recomienda controlar la concentración de alfa-fetoproteína sérica. El aumento de la concentración de alfa-fetoproteína o con signos de nódulos hepáticos deberá ser evaluado para descartar un proceso hepático maligno.

#### *Control de plaquetas y leucocitos*

Se recomienda controlar periódicamente el recuento de plaquetas y leucocitos, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica.

Deberán realizarse visitas de revisión cada seis meses; en caso de producirse reacciones adversas se recomienda reducir los intervalos entre las visitas.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos

La nitisinona se metaboliza *in vitro* por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

A partir de los estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

No se han realizado estudios formales de interacción con alimentos. No obstante, la nitisinona se ha administrado junto con alimentos durante la generación de datos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que si se emplea el tratamiento de nitisinona con alimentos, se mantenga de manera rutinaria.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

No existen datos suficientes sobre la utilización de nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. La nitisinona no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### *Lactancia*

Se desconoce si la nitisinona se excreta a través de la leche materna. Los estudios con animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición a nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos ya que no puede descartarse el riesgo para los lactantes (ver secciones 4.3 y 5.3)

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

#### **4.8 Reacciones adversas**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Frecuente: Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia

Poco frecuente: Leucocitosis

#### *Trastornos oculares*

Frecuente: Conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular

Poco frecuente: Blefaritis

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Poco frecuente: Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito.

El tratamiento con nitisinona está asociado a elevadas concentraciones de tirosina. Se ha asociado la presencia de elevadas concentraciones de tirosina con opacidad corneal y lesiones hiperqueratósicas. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad a este tipo de tirosinemia (ver sección 4.4)

#### **4.9 Sobredosis**

No se han descrito casos de sobredosis. La ingestión accidental de nitisinona por individuos que toman dietas normales no restrictivas de tirosina y fenilalanina tendrá como consecuencia concentraciones elevadas de tirosina. Un nivel alto de tirosina se ha asociado con efectos tóxicos para los ojos, la piel y el sistema nervioso. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia. No se dispone de información sobre el tratamiento específico de la sobredosis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

#### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1) es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. La succinilacetona inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinato.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

El tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la PBG sintasa eritrocítica y 5-ALA en orina son normales, se reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de tirosina y aumenta la excreción urinaria de ácidos fenólicos. Los datos obtenidos en un estudio clínico indican que en más del 90 % de los pacientes la succinilacetona en orina se normalizó durante la primera semana de tratamiento. Si la dosis de nitisinona está adecuadamente ajustada, no se debería detectar succinilacetona en plasma ni en orina.

#### *Efectos sobre la supervivencia global*

Cuando se comparan con los datos de los controles históricos, se puede ver que el tratamiento con nitisinona junto con la dieta restrictiva mejora la probabilidad de supervivencia en todos los fenotipos TH-1. Esto se puede ver en la siguiente tabla.

Edad al inicio del tratamiento o diagnóstico	Probabilidad de Supervivencia			
	Tratamiento con Nitisinona		Control de la Dieta	
	5 años	10 años	5 años	10 años
< 2 meses	82	-----	28	----
>2-6 meses	95	95	51	34
>6 meses	92	86	93	59

También se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (2,3 a 3,7 veces) en comparación con los datos históricos correspondientes al tratamiento con dieta restrictiva exclusivamente. Se observó que la iniciación temprana del tratamiento reducía adicionalmente el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (13,5 veces cuando se iniciaba antes de los 12 meses)

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No se han realizado estudios formales de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de nitisinona. En 10 voluntarios sanos varones, después de la administración de una dosis única (1mg/kg de peso corporal) de cápsulas de nitisinona, la semivida terminal (mediana) de nitisinona en plasma fue 54 horas. El análisis farmacocinético poblacional se ha realizado en un grupo de 207 pacientes con TH-1. El aclaramiento y la semivida fueron de 0,0956 l/kg/ de peso corporal al día y 52,1 horas respectivamente.

En los estudios in vitro utilizando microsomas de hepatocito humano y la expresión de cADN de enzimas P450, se ha determinado el metabolismo mediado por CYP 3A4

#### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se ha observado toxicidad embriofetal por nitisinona en ratón y conejo con dosis clínicamente importantes. En el conejo, la nitisinona produjo un aumento, dependiente de la dosis, de malformaciones (hernia umbilical y gastrosquisis) a partir de una dosis 2,5 veces superior al máximo de la dosis humana recomendada (2 mg/kg/día)

Un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en el ratón, mostró una reducción estadísticamente considerable de la supervivencia y del crecimiento de las crías durante el periodo del destete con unos niveles de exposición de 125 y 25 veces, respectivamente, la dosis humana

máxima recomendada, con un efecto tendencia en la supervivencia de las crías empezando desde la dosis de 5 mg/kg/día. En ratas, la exposición a través de la leche produjo en las crías una reducción del peso medio y lesiones corneales.

En los estudios *in vitro* no se observó actividad mutagénica, aunque sí una débil actividad clastogénica. No hubo evidencia de genotoxicidad *in vivo*. No se ha realizado ningún estudio de carcinogenicidad.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (maíz)

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio

Impresión: óxido de hierro negro.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2°C y 8°C)

Durante el periodo de validez, el paciente puede conservar el producto terminado durante un único periodo de 3 meses a una temperatura no superior a 25°C, después de lo cual deberá desechar el producto.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad con un tapón de polietileno de baja densidad con cierre inviolable. Cada frasco contiene 60 cápsulas.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**