

Orfadin[®]

(nitisinona)

Suspensão Oral
4 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ORFADIN[®]

nitisinona

APRESENTAÇÃO

Orfadin[®] (nitisinona) suspensão oral, contendo 4 mg/mL de nitisinona é apresentado em cartucho com 1 frasco de 90 mL. Contém um adaptador para frasco e 3 seringas para uso oral (1 mL, 3 mL e 5 mL).

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão contém 4 mg de nitisinona.

Excipientes: Hipromelose, glicerol, polissorbato 80, benzoato de sódio, ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio, aroma de morango (artificial) e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Orfadin[®] (nitisinona) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (em qualquer faixa etária) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em associação com a restrição dietética de tirosina e fenilalanina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança da nitisinona foram analisadas em um estudo multinacional, não controlado e aberto; o estudo incluiu pacientes com HT-1 sem restrições de idade, sexo, origem étnica ou nacionalidade; o único critério de exclusão foi transplante hepático prévio; todos os pacientes foram tratados com nitisinona na forma farmacêutica cápsulas, numa dose inicial de 0,6 a 1,0 mg/kg ao dia, e a dose foi aumentada em alguns pacientes para 2 mg/kg ao dia com base no peso do paciente, função hepática e renal, contagem de plaquetas, aminoácidos séricos, ácido fenólico urinário, succinilacetona no plasma e na urina, PBG-sintase dos eritrócitos e 5-ALA urinária; a mediana da duração do tratamento foi de 3,3 anos, com uma duração máxima de 9,1 anos; a maioria dos pacientes (229 de 291, 79%) recebeu pelo menos 1 ano de tratamento com nitisinona.

O ensaio clínico foi aberto e não controlado. A frequência de administração no estudo foi de duas vezes por dia. As probabilidades de sobrevida após 2, 4 e 6 anos de tratamento com nitisinona estão resumidas na tabela abaixo.

Estudo NTBC (N = 250)			
Idade no início do tratamento	2 anos	4 anos	6 anos
≤ 2 meses	93%	93%	93%
≤ 6 meses	93%	93%	93%
> 6 meses	96%	95%	95%
Global	94%	94%	94%

Os dados obtidos de um estudo utilizado como controle histórico (van Spronsen et al., 1994) a seguinte probabilidade de sobrevida:

Idade no início dos sintomas	1 ano	2 anos
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%

ORFADIN[®] (nitisinona) Suspensão Oral - Bula do Profissional de Saúde

> 6 meses	96%	96%
-----------	-----	-----

Verificou-se também que o tratamento com nitisinona resultava em um risco diminuído de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) em comparação com dados anteriores baseados no tratamento com restrição dietética isolada. Verificou-se que o início precoce do tratamento resultava em uma maior diminuição do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

A tabela abaixo mostra a probabilidade de não ocorrência de CHC em pacientes que iniciaram seu tratamento com nitisinona com idade abaixo de 24 meses, em comparação com pacientes com mais de 24 meses, ambos os grupos avaliados aos 2, 4 e 6 anos de tratamento (intervalo de confiança de 95%).

Estudo NTBC (N = 250)							
	Número de pacientes				Probabilidade de não ocorrência de CHC (intervalo de confiança de 95%) após		
	no início	após 2 anos	após 4 anos	após 6 anos	2 anos	4 anos	6 anos
Todos os pacientes	250	155	86	15	98% (95;100)	94% (90;98)	91% (81;100)
Idade no início ≤ 24 meses	193	114	61	8	99% (98;100)	99% (97;100)	99% (94;100)
Idade no início > 24 meses	57	41	25	8	92% (84;100)	82% (70;95)	75% (56;95)

Em uma pesquisa internacional de pacientes com HT-1 em tratamento apenas com restrição dietética, verificou-se que foi diagnosticado CHC em 18% de todos os pacientes com 2 anos ou mais de idade.

Foi realizado um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança da administração de cápsulas de nitisinona uma vez ao dia em comparação com a administração duas vezes ao dia em 18 pacientes com HT-1. Todos os pacientes do estudo estavam em uma dose diária estável de nitisinona. Após pelo menos 4 semanas de administração duas vezes ao dia de nitisinona, as concentrações de succinilacetona estavam abaixo do limite de quantificação. Os pacientes passaram a receber a administração uma vez ao dia com a mesma dose diária total de nitisinona e as concentrações de succinilacetona permaneceram indetectáveis quando medidas após pelo menos 4 semanas de tratamento com administração de nitisinona uma vez ao dia. O estudo indica que a administração uma vez por dia é segura e eficaz em todos os grupos etários de pacientes, contudo, os dados em pacientes com um peso corporal < 20 kg são limitados.

Orfadin[®] (nitisinona) suspensão oral demonstrou ser bioequivalente a Orfadin[®] (nitisinona) em cápsulas em um estudo aberto, randomizado, de dose única, de 3 braços em cross-over com 12 voluntários saudáveis. O estudo demonstrou que, em um intervalo de confiança IC 90%, as razões suspensão/cápsula de $C_{máx}$ (0,85 - 1,07) e, de ASC_{72h} (0,81 - 0,91) estão dentro do intervalo de aceitação de bioequivalência de 0,80 a 1,25.

REFERÊNCIAS

van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, et al (1994) Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 20: 1187-1191.

Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B (1992) Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 340: 813-817.

Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, et al (2012) Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 107: 49-54.

Guffon N., Bröijersén A., Palmgren I., Rudebeck M., Olsson B. Open-Label Single-Sequence Crossover Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Once-Daily Dosing of Nitisinone in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD Rep.* 2017. doi.org/10.1007/8904_2017_29

E. Holme, S. Lindstedt (2000) Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin. Liver Dis.*, 4: 805-814

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: outros produtos para as vias digestivas e metabolismo. Produtos diversos do trato alimentar e metabolismo, código ATC: A16A X04.

Mecanismo de ação:

O defeito bioquímico na tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) consiste em uma deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase, que é a enzima final da via catabólica da tirosina. A nitisinona é um inibidor competitivo da 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenase, uma enzima que precede a fumarilacetoacetato hidrolase na via catabólica da tirosina. Através da inibição do catabolismo normal da tirosina em pacientes com HT-1, a nitisinona impede o acúmulo dos produtos intermediários tóxicos maleilacetoacetato e fumarilacetoacetato. Em pacientes com HT-1, esses produtos intermediários são convertidos nos metabolitos tóxicos succinilacetona e succinilacetoacetato. A succinilacetona inibe a via de síntese das porfirinas, produzindo um acúmulo de 5-aminolevulinato.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com nitisinona produz um metabolismo normalizado das porfirinas com uma atividade normal da porfobilinogênio-sintetase eritrocitária e normalização do 5-aminolevulinato urinário, uma diminuição da excreção urinária de succinilacetona, um aumento da concentração plasmática de tirosina e um aumento da excreção urinária de ácidos fenólicos. Os dados disponíveis obtidos em um estudo clínico indicam que, em mais de 90% dos pacientes, a succinilacetona na urina foi normalizada durante a primeira semana de tratamento. A succinilacetona não deve ser detectada na urina ou no plasma quando a dose de nitisinona estiver adequadamente ajustada.

Propriedades Farmacocinéticas

Não se realizaram estudos formais de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação com a nitisinona. Em 10 voluntários saudáveis do sexo masculino, após a administração de uma dose única de nitisinona em cápsulas (1 mg/kg de peso corporal), a meia-vida plasmática (mediana) da nitisinona foi de 54 horas (em um intervalo de 39 a 86 horas). Realizou-se a análise farmacocinética populacional em um grupo de 207 pacientes com HT-1. A depuração e a meia-vida foram determinadas como sendo respectivamente 0,0956 L/kg do peso corporal/dia e de 52,1 horas.

Estudos *in vitro* que utilizaram microsomas hepáticos humano e enzimas P450 expressos por cDNA demonstraram um metabolismo mediado por CYP 3A4 limitado.

Com base em dados de um estudo clínico de interação com 80 mg de nitisinona em estado constante, a nitisinona provocou um aumento de 2,3 vezes na AUC_∞ do substrato do CYP 2C9 tolbutamida, que é indicativo de uma inibição moderada do CYP 2C9. A nitisinona provocou uma redução de aproximadamente 30% na AUC_∞ da clorzoxazona, indicativa de uma indução fraca do CYP 2E1. A nitisinona não inibe o CYP 2D6 uma vez que a AUC_∞ do metoprolol não foi afetada pela administração da nitisinona. A AUC_∞ da furosemida aumentou 1,7 vezes, indicando uma inibição fraca de OAT1/OAT3 (Vide 5. Advertência e Precauções; 6. Interações Medicamentosas).

Com base em estudos *in vitro*, não se espera que a nitisinona iniba o metabolismo mediado pelos CYP 1A2, 2C19 ou 3A4 ou que induza os CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5. Não se espera que a nitisinona iniba o transporte mediado por P-gp, BCRP ou OCT2. Não se prevê que a concentração plasmática da nitisinona alcançada em ambiente clínico iniba o transporte mediado por OATP1B1, OATP1B3.

Dados de segurança pré-clínica

A nitisinona demonstrou possuir uma toxicidade embriofetal no camundongo e coelho em níveis de dose clinicamente relevantes. No coelho, a nitisinona induziu um aumento de malformações (hérnia umbilical e diastematogastria) relacionadas com a dose, a partir de um nível de dose 2,5 vezes superior à dose humana máxima recomendada (2 mg/kg/dia).

Um estudo do desenvolvimento pré e pós-natal no camundongo revelou uma diminuição significativa da sobrevivência e do crescimento das crias durante o período do desmame em níveis de dose 125 e 25 vezes mais altos, respectivamente, do que a dose humana máxima recomendada, com um efeito tendencialmente negativo na sobrevivência das crias a partir da dose de 5 mg/kg/dia. Em ratos, a exposição através do leite resultou em uma diminuição do peso médio das crias e em lesões das córneas.

Não se observou uma atividade mutagênica, embora tenha sido observada uma atividade clastogênica fraca nos estudos *in vitro*. Não houve qualquer evidência de genotoxicidade *in vivo* (ensaio do micronúcleo de camundongo e ensaio da síntese de DNA não programado de fígado de camundongo). A nitisinona não revelou potencial carcinogênico em um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em camundongos transgênicos (TgrasH2).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A amamentação é contraindicada para mulheres em tratamento com nitisinona (Vide 5. Advertências e Precauções; 3. Características Farmacológicas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Monitorização dos níveis plasmáticos de tirosina

Recomenda-se que seja efetuado um exame dos olhos com uma lâmpada de fenda antes do início do tratamento com nitisinona e depois regularmente pelo menos uma vez por ano. Um paciente que apresente perturbações visuais durante o tratamento com nitisinona deve ser examinado imediatamente por um oftalmologista. A adesão do paciente à dieta restritiva deve ser verificada e a concentração plasmática de tirosina determinada. Uma maior restrição de

tirosina e fenilalanina deve ser implementada se o nível plasmático de tirosina for superior a 500 µmol/L. Não é recomendável diminuir a concentração plasmática de tirosina reduzindo ou interrompendo a nitisinona, dado que o defeito metabólico pode causar a deterioração do estado clínico do paciente.

Monitorização hepática

A função hepática deve ser monitorizada regularmente através de provas da função hepática e de imagiologia do fígado. Recomenda-se também a monitorização das concentrações séricas da alfa-fetoproteína. O aumento da concentração sérica da alfa-fetoproteína pode ser um sinal de tratamento insuficiente. Pacientes que apresentem níveis crescentes de alfa-fetoproteína ou sinais de nódulos no fígado devem ser sempre avaliados para detecção de malignidade hepática.

Monitorização das plaquetas e dos leucócitos

Recomenda-se que seja efetuada a monitorização regular das contagens de plaquetas e leucócitos, dado terem sido observados alguns casos de trombocitopenia e leucopenia reversíveis durante a avaliação clínica.

Deverão realizar-se consultas de controle a cada seis meses, no caso de serem detectados efeitos adversos, recomenda-se que o intervalo entre as consultas seja reduzido.

Neurológico

Graus variados de deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento cognitivo foram observados em pacientes com HT-1 tratados com nitisinona. Não há relação causal estabelecida, bem como não está definido se os casos observados estão diretamente ligados à própria doença, aos níveis elevados de tirosina, ao tratamento com nitisinona ou a outros fatores. Em pacientes tratados com nitisinona que apresentarem mudança no estado neurológico, uma avaliação clínico-laboratorial, incluindo os níveis de tirosina plasmática, deve ser conduzida.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização da nitisinona em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (Vide 3. Características Farmacológicas). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Orfadin[®] (nitisinona) não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com nitisinona.

Categoria C de risco na gravidez.

Lactantes

Não se sabe se a nitisinona é excretada no leite materno. Estudos em animais demonstraram efeitos adversos pós-natal através da exposição à nitisinona no leite. Portanto, as mães medicadas com nitisinona não podem amamentar dado que não se pode excluir um risco para a criança que está sendo amamentada (Vide 4. Contraindicações; 3. Características Farmacológicas).

Fertilidade

Não existem dados sobre a nitisinona afetar a fertilidade.

O uso deste medicamento no período da lactação é contraindicado pois não se pode excluir o risco de reações adversas ao lactente. Caso não exista uma alternativa de tratamento, o aleitamento materno ou a doação de leite humano deverão ser interrompidos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os efeitos de Orfadin[®] (nitisinona) sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas são reduzidos. Reações adversas que envolvem os olhos podem afetar a visão (Vide 9. Reações Adversas). Se a visão for afetada, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas até os sintomas tenham desaparecido.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade): Os estudos clínicos com nitisinona realizados em pacientes com HT-1 não incluíram indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

População pediátrica (<18 anos de idade): Os estudos clínicos com nitisinona foram realizados em pacientes com HT-1 com idades entre 0 - 21 anos de idade

Excipientes com efeito conhecido

Glicerol

Cada mL de Orfadin[®] Suspensão Oral contém 500 mg de glicerol. Uma dose de 20 mL de Orfadin[®] suspensão oral (10 g de glicerol) ou mais pode causar cefaleias, perturbações gástricas e diarreia. Deve-se considerar o uso de Orfadin[®] em cápsulas caso o paciente não seja capaz de tolerar a suspensão oral.

Sódio

Cada mL de Orfadin[®] Suspensão Oral contém 0,7 mg (0,03 mmol) de sódio. Em pacientes em dieta com restrição de sódio deve-se considerar o uso de Orfadin em cápsulas.

Benzoato de sódio

Cada mL de Orfadin[®] Suspensão Oral contém 1 mg de benzoato de sódio. O aumento da bilirrubina após o seu deslocamento da albumina, causado pelo ácido benzoico e os seus sais, pode aumentar a icterícia em recém-nascidos prematuros e de termo com icterícia e pode desenvolver-se em kernicterus (depósitos de bilirrubina não conjugada no tecido cerebral). Por conseguinte, é muito importante uma monitorização frequente dos níveis plasmáticos da bilirrubina no recém-nascido. Os níveis de bilirrubina devem ser medidos antes do início do tratamento: no caso de níveis plasmáticos de bilirrubina com uma elevação acentuada, especialmente em pacientes prematuros com fatores de risco como acidose e nível baixo de albumina, deve considerar-se o tratamento com uma porção adequadamente pesada de uma cápsula de Orfadin[®] (nitisinona), em vez da suspensão oral, até à normalização dos níveis plasmáticos de bilirrubina não conjugada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A nitisinona é metabolizada *in vitro* pelo CYP 3A4 podendo, portanto, ser necessário efetuar ajustes posológicos quando a nitisinona é coadministrada com inibidores ou com indutores desta enzima.

Com base em dados de um estudo clínico de interação com 80 mg de nitisinona em estado constante, a nitisinona é um inibidor moderado do CYP 2C9 (aumento de 2,3 vezes na AUC da tolbutamida), podendo, por isso, o tratamento com nitisinona resultar no aumento das

concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados metabolizados primariamente pelo CYP 2C9.

A nitisinona é um indutor fraco do CYP 2E1 (redução de 30% na AUC da clorzoxazona) e um inibidor fraco do OAT1 e do OAT3 (aumento de 1,7 vezes na AUC da furosemida), ao passo que a nitisinona não inibiu o CYP 2D6 (Vide 3. Características Farmacológicas).

Os alimentos não influenciam a biodisponibilidade da suspensão oral de nitisinona, mas a ingestão simultânea com alimentos diminui a taxa de absorção e, por conseguinte, leva a flutuações menores nas concentrações séricas em um intervalo de doses. Por conseguinte, recomenda-se que a suspensão oral seja administrada com alimentos.

Utilização concomitante com outros medicamentos

A nitisinona é um inibidor moderado do CYP 2C9. O tratamento com nitisinona pode, por isso, resultar no aumento das concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados metabolizados primariamente pelo CYP 2C9. Pacientes tratados com nitisinona e, concomitantemente, com medicamentos com uma janela terapêutica estreita metabolizados pelo CYP 2C9, como a varfarina e a fenitoína, devem ser cuidadosamente monitorizados. Pode ser necessário o ajuste da dose destes medicamentos coadministrados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Orfadin[®] (nitisinona) deve ser conservado sob refrigeração (2°C – 8°C) e mantido em sua embalagem original, na posição vertical. Não congelar.

Prazo de validade

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, manter sob refrigeração, em temperatura de 2°C a 8°C, por 3 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

A suspensão oral de Orfadin[®] (nitisinona) apresenta-se como uma suspensão opaca, branca, ligeiramente viscosa.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com nitisinona deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com HT-1.

Posologia

O tratamento de todos os genótipos da doença deve ser iniciado o mais precocemente possível para aumentar a sobrevida global e evitar complicações como insuficiência hepática, hepatocarcinoma e doença renal. Como adjuvante do tratamento com nitisinona, é necessária uma dieta com restrição de fenilalanina e tirosina que deve ser controlada pela monitorização dos aminoácidos plasmáticos (Vide 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

A dose diária inicial recomendada na população pediátrica e adulta é de 1 mg/kg de peso corporal para administração por via oral. A dose de nitisinona deve ser ajustada em função de

cada indivíduo. Recomenda-se administrar a dose uma vez por dia. Contudo, devido aos dados limitados em pacientes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total nesta população em duas administrações diárias com intervalos de 12 horas.

Ajuste da dose

Durante a monitorização regular, é apropriado dosar a succinilacetona urinária, os valores da função hepática e os níveis da alfa-fetoproteína (Vide 5. Advertências e Precauções). Se a succinilacetona urinária ainda for detectada um mês após o início do tratamento com nitisinona, a dose de nitisinona deve ser aumentada para 1,5 mg/kg de peso corporal/dia. Pode ser necessária uma dose de 2 mg/kg de peso corporal/dia com base na avaliação de todos os parâmetros bioquímicos. Esta dose deve ser considerada como a dose máxima para todos os pacientes.

Se a resposta bioquímica for satisfatória, a dose só deve ser ajustada em função do aumento do peso corporal.

No entanto, além dos testes acima indicados, durante o início da terapêutica, na mudança da administração de duas vezes ao dia para uma vez ao dia, ou no caso de piora no quadro clínico do paciente, pode ser necessário efetuar um controle mais rigoroso de todos os parâmetros bioquímicos disponíveis (isto é, succinilacetona plasmática, 5 aminolevulinato (ALA) urinário e a atividade da porfobilinogênio (PBG) sintase eritrocitária).

Populações especiais

Não há nenhuma recomendação de dose específica para pacientes idosos ou com insuficiência renal ou hepática.

População pediátrica

A recomendação de dose em mg/kg de peso corporal é a mesma em crianças e adultos.

Contudo, devido aos dados limitados em pacientes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total nesta população em duas administrações diárias com intervalos de 12 horas.

Modo de administração

A suspensão é administrada oralmente ao paciente com uma seringa para uso oral sem diluição. São incluídas seringas para uso oral de 1 mL, 3 mL e 5 mL na embalagem para medir a dose em mL de acordo com a posologia prescrita. As seringas para uso oral têm graduações de 0,01 mL, 0,1 mL e 0,2 mL, respectivamente. A tabela abaixo apresenta a conversão das doses (mg/mL) para os três tamanhos de seringas para uso oral.

Tabelas de conversão das doses respectivamente para os três tamanhos de seringas para uso oral:

Seringa para uso oral de 1 mL (graduação de 0,01 mL)	Dose de Orfadin [®]	
	mg	mL
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44

Seringa para uso oral de 3 mL (graduação de 0,1 mL)	Dose de Orfadin [®]	
	mg	mL
	4,5	1,1
	5,0	1,3
	5,5	1,4
	6,0	1,5

Seringa para uso oral de 5 mL (graduação de 0,2 mL)	Dose de Orfadin [®]	
	mg	mL
	13,0	3,2
	14,0	3,6
	15,0	3,8
	16,0	4,0

	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

	6,5	1,6
	7,0	1,8
	7,5	1,9
	8,0	2,0
	8,5	2,1
	9,0	2,3
	9,5	2,4
	10,0	2,5
	10,5	2,6
	11,0	2,8
	11,5	2,9
	12,0	3,0

	17,0	4,2
	18,0	4,6
	19,0	4,8
	20,0	5,0

Informação importante sobre as instruções de utilização:

A redispersão é necessária antes de cada utilização mediante agitação vigorosa. Antes da redispersão, o medicamento pode apresentar-se como uma acumulação sólida com um sobrenadante ligeiramente opalescente. A dose deve ser retirada e administrada imediatamente após a redispersão.

É importante seguir cuidadosamente as instruções para a preparação e administração da dose para assegurar a sua precisão.

Recomenda-se que o profissional de saúde aconselhe o paciente ou o prestador de cuidados de saúde sobre como usar seringas para uso oral para garantir que o volume correto seja administrado pois a prescrição da dose é feita em mililitros.

Orfadin[®] (nitisinona) também está disponível em cápsulas de 2 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg, caso seja considerado mais adequado para o paciente.

Recomenda-se que a suspensão oral seja administrada com alimentos (Vide 6. Interações Medicamentosas).

Precauções que devem ser tomadas antes do manuseio ou administração do medicamento

Não se deve prender agulhas, tubos intravenosos ou quaisquer outros dispositivos à seringa para uso oral.

Orfadin[®] (nitisinona) destina-se apenas para uso oral.

Como preparar um frasco de medicamento para utilizar pela primeira vez:

Antes de tomar a primeira dose, o frasco deve ser agitado vigorosamente porque, durante a conservação a longo prazo, as partículas formarão uma acumulação sólida no fundo do frasco.

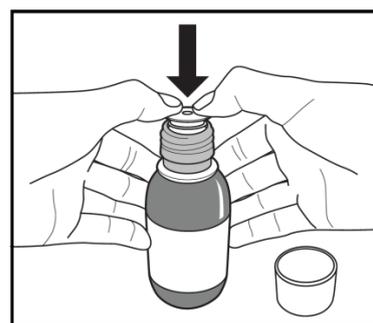
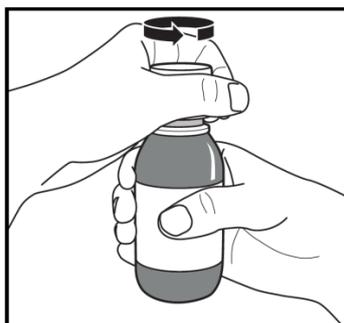


Figura A.

Figura B.

Figura C.

1. O frasco deve ser retirado do refrigerador.
2. O frasco deve ser agitado durante **pelo menos 20 segundos** (Figura A) até a acumulação sólida no fundo do frasco estar completamente dispersa.
3. A tampa com rosca resistente à abertura por crianças deve ser retirada pressionando-a para baixo com firmeza e girando-a no sentido anti-horário (Figura B).
4. O frasco aberto deve ser colocado na posição vertical sobre uma mesa e o adaptador de plástico encaixado firmemente, o máximo possível, contra o bocal do frasco (Figura C). O frasco deve ser fechado com a tampa com rosca resistente à abertura por crianças.

Para posterior administração da dose, consulte as instruções abaixo "Como preparar uma dose de medicamento".

Como preparar uma dose de medicamento



Figura D

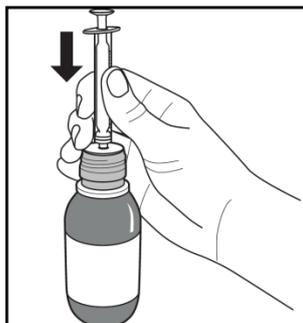


Figura E

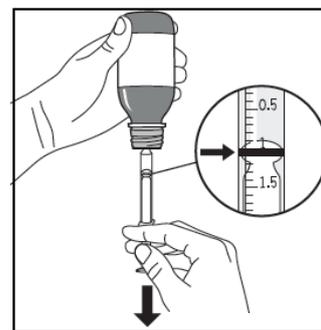


Figura F

1. O frasco deve ser agitado vigorosamente durante **pelo menos 5 segundos** (Figura D).
2. Imediatamente a seguir, o frasco deve ser aberto, removendo a tampa com rosca resistente à abertura por crianças.
3. O êmbolo dentro da seringa para uso oral deve estar totalmente para baixo.
4. O frasco deve ser mantido na posição vertical e a seringa para uso oral inserida firmemente no orifício do adaptador, na parte superior do frasco (Figura E).
5. O frasco deve ser virado cuidadosamente com o bocal para baixo com a seringa para uso oral no lugar (Figura F).
6. Para retirar a dose prescrita (mL), o êmbolo deve ser puxado **lentamente** para baixo até a borda superior do anel preto ficar nivelada exatamente com a linha de marcação da dose (Figura F). Se forem observadas quaisquer bolhas de ar dentro da seringa para uso oral, o êmbolo deve ser novamente pressionado para cima até as bolhas de ar serem expulsas. Depois o êmbolo deve ser puxado novamente para baixo até a borda superior do anel preto ficar nivelada exatamente com a linha de marcação da dose.
7. O frasco deve ser colocado novamente na posição vertical e a seringa para uso oral girada suavemente de modo a desencaixar do frasco.
8. A dose deve ser administrada imediatamente na boca (sem diluição) para evitar acumulação na seringa para uso oral. A seringa deve ser esvaziada **lentamente** para permitir a deglutição. O esvaziamento rápido do medicamento pode causar asfixia.
9. A tampa com rosca resistente à abertura por crianças deve ser colocada imediatamente após o uso. O adaptador do frasco não deve ser removido.

10. O frasco deve ser conservado sob refrigeração (2 a 8°C).

Limpeza

A seringa para uso oral deve ser imediatamente limpa com água. O corpo e o êmbolo devem ser separados da seringa e enxaguados com água. O excesso de água deve ser retirado, e a seringa para uso oral desmontada deve estar seca para ser montada para a próxima administração da dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Pelo seu mecanismo de ação, a nitisinona aumenta os níveis de tirosina em todos os pacientes tratados. As reações adversas relacionadas com os olhos, tais como conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia e dor ocular, relacionadas com níveis elevados de tirosina são, portanto, frequentes. Outras reações adversas frequentes incluem leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. A dermatite esfoliativa é pouco frequente.

Lista das reações adversas

As reações adversas indicadas abaixo, segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência absoluta, baseiam-se em dados de um ensaio clínico e na utilização após a introdução no mercado. A frequência é definida como: muito comum ($\geq 1/10$), comum (frequente) ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum (infrequente) ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Comuns	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Incomuns	Leucocitose
Afecções oculares	Comuns	Conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia e dor ocular
	Incomuns	Blefarite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomuns	Dermatite esfoliativa, rash eritematoso, prurido
Exames complementares de diagnóstico	Muito comuns	Níveis elevados de tirosina

Descrição de reações adversas selecionadas

O tratamento com nitisinona causa níveis elevados de tirosina. Níveis elevados de tirosina foram associados a reações adversas relacionadas com os olhos, tais como opacidades das córneas e lesões hiperqueratósicas. A restrição de tirosina e fenilalanina na dieta deve limitar a toxicidade associada a este tipo de tirosinemia com a diminuição dos níveis de tirosina (Vide 5. Advertências e Precauções).

Em estudos clínicos, a granulocitopenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) foi apenas pouco comum e não esteve associada a infecções. As reações adversas que afetam as “Doenças do sangue e do sistema linfático”, de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA, diminuíram durante o tratamento continuado com nitisinona.

População pediátrica

O perfil de segurança baseia-se principalmente na população pediátrica visto que o tratamento com nitisinona deve ser iniciado assim que for estabelecido o diagnóstico de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1). A partir do estudo clínico e dos dados após a introdução no mercado não existem indicações de que o perfil de segurança seja diferente nos vários subgrupos da população pediátrica ou que sejam diferentes do perfil de segurança de pacientes adultos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A ingestão acidental de nitisinona por indivíduos em dietas normais sem restrição de tirosina e fenilalanina causa níveis elevados de tirosina. Níveis elevados de tirosina foram associados a toxicidade ocular, cutânea e do sistema nervoso. A restrição da tirosina e da fenilalanina na dieta deve limitar a toxicidade associada a este tipo de tirosinemia. Não estão disponíveis informações sobre um tratamento específico para superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS nº 1.3840.0003

Farm. Resp.: Maíra Vieira Fernandes Brandão CRF-SP nº 62839

Fabricado por:

Apotek Produktion & Laboratorier AB, Malmö – Suécia

Embalado por:

Apotek Produktion & Laboratorier AB, Malmö – Suécia ou Apotek Produktion & Laboratorier AB, Kurgens Kurva – Suécia

Registrado, Importado e Distribuído por:

Innovative Medicines Brasil SP – Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Rua Trindade, 125, Bloco 4 – Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ 21.810.980/0001-68

Sob licença de Swidish Orphan Biovitrum International AB (SOBI)

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800 591 2682

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/07/2022

SmPC versão 20/12/2019



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10458 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/05/2020	1568081/20-9	1456 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	29/07/2022	Não Aplicável	VP/VPS	4 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 90 ML + 3 SER DOS