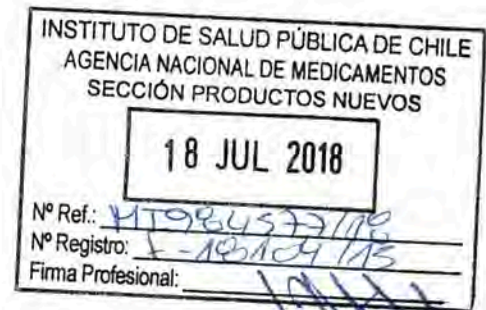


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ORFADIN CÁPSULAS 5 mg**~~**FOLLETO MEDICO**~~**ORFADIN 5 MG****Nitisinona****CAPSULAS****1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orfadin 5 mg cápsulas duras

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 5 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 5 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)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN CÁPSULAS 5 mg**

La dosis de nitisinona deberá ajustarse individualmente en cada caso.

La dosis inicial diaria recomendada es de 1 mg/kg de peso corporal al día, administrada oralmente. La cápsula se puede abrir y su contenido se puede 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 mientras esté en tratamiento con Orfadin para tratar tirosinemia hereditaria tipo I. Es recomendable administrar la dosis una vez al día, sin embargo, y dado los limitados datos disponibles en pacientes con peso corporal < 20 kg, se recomienda dividir la dosis diaria en dos administraciones.

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. 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, al momento de cambiar de dos a una toma diaria 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)

Población Pediátrica

La dosis recomendada en mg/kg peso corporal es la misma en niños que en adultos, sin embargo, debido a los limitados datos en pacientes con peso corporal < 20 kg, es recomendable dividir la dosis diaria total en dos administraciones.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN CÁPSULAS 5 mg**

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.

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 deberán ser evaluados 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN CÁPSULAS 5 mg****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)

Fertilidad**No existen datos sobre si la nitisinona afecta la fertilidad****4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

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

4.8 Reacciones adversas

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: Lecucitosis

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ORFADIN CÁPSULAS 5 mg**

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 hiperqueratóticas. 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 FARMACOLÓGICAS**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.

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~~ Eficacia clínica y seguridad

Estudio clínico abierto y no controlado. La frecuencia de dosificación en el estudio fue de dos veces al día. La Probabilidad de Supervivencia después de 2, 4 y 6 años de tratamiento con nitisinona son resumidas en la siguiente tabla.

Estudio NTBC (N = 250)			
Edad de comienzo del tratamiento	2 años	4 años	6 años

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN CÁPSULAS 5 mg

≤ 2 meses	93 %	93 %	93 %
≤ 6 meses	93 %	93 %	93 %
> 6 meses	96 %	95 %	95 %
General	94 %	94 %	94 %

Datos Control Histórico: Probabilidad de Supervivencia (van Spronsen y Colbs. 1994)

Edad de comienzo de los síntomas	1 año	2 años
< 2 meses	38 %	29 %
2-6 meses	74 %	74 %
> 6 meses	96 %	96 %

También se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular 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

La probabilidad de no ocurrencia de hepatocarcinoma a los 2, 4 y 6 años, durante el tratamiento con nitisinona en pacientes de 24 meses o más jóvenes al comienzo del tratamiento y para aquellos mayores a 24 meses, al comienzo del tratamiento, se muestra en la siguiente tabla.

Estudio NTBC (N= 250)							
	Número de Pacientes				Probabilidad de no HCC (Intervalo de Confianza, 95 %)		
	Comienzo	2 años	4 años	6 años	2 años	4 años	6 años
Todos los pacientes	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Edad de comienzo: ≤ 24 meses	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Edad de comienzo > 24 meses	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

En una observación de pacientes con HT-1 tratados sólo con restricción dietaria, se ha encontrado que el HCC ha sido diagnosticado en un 18 % de los pacientes de 2 y más años.

Un estudio evaluó la farmacocinética, eficacia y seguridad de dosificar una vez al día comparada con dosificar dos veces al día en 19 pacientes con HT-1, encontrándose que no existen diferencias clínicas importantes en eventos adversos u otras evaluaciones de seguridad entre la administración de una dosis diaria de una o dos veces al día. El estudio indica que la administración de una vez al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ORFADIN CÁPSULAS 5 mg**

día es segura y eficiente a través de todas las edades de los pacientes, sin embargo, los datos son limitados cuando los pacientes tienen un peso corporal < 20 kg.

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*. Nitisinona no ha mostrado potencial carcinogénico, de acuerdo a un estudio de carcinogenicidad realizado durante 26 semanas en ratones transgénicos (TgrasH2).

6. DATOS FARMACEUTICOS**6.1 Lista de excipientes**Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (maíz)

Cubierta de la cápsula

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORFADIN CÁPSULAS 5 mg**

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~~ refrigerado (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