

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Orfadin 2 mg cápsulas  
Orfadin 5 mg cápsulas  
Orfadin 10 mg cápsulas  
Orfadin 20 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 2 mg de nitisinona.  
Cada cápsula contém 5 mg de nitisinona.  
Cada cápsula contém 10 mg de nitisinona.  
Cada cápsula contém 20 mg de nitisinona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.  
Cápsulas brancas opacas (6x16 mm), gravadas com “NTBC 2 mg” a preto no corpo da cápsula.  
Cápsulas brancas opacas (6x16 mm), gravadas com “NTBC 5 mg” a preto no corpo da cápsula.  
Cápsulas brancas opacas (6x16 mm), gravadas com “NTBC 10 mg” a preto no corpo da cápsula.  
Cápsulas brancas opacas (6x16 mm), gravadas com “NTBC 20 mg” a preto no corpo da cápsula.  
As cápsulas contêm um pó branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1)

Orfadin é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos (em qualquer grupo etário) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em associação com a restrição dietética de tirosina e fenilalanina.

#### Alcaptonúria (AKU)

Orfadin é indicado para o tratamento de doentes adultos com alcaptonúria (AKU).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### HT-1:

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

O tratamento de todos os genótipos da doença deve ser iniciado o mais precocemente possível para aumentar a sobrevivência global e evitar complicações como insuficiência hepática, cancro hepático 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 (ver secções 4.4 e 4.8).

##### *Dose inicial na HT-1*

A dose diária inicial recomendada na população pediátrica e adulta é de 1 mg/kg do 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 doentes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de doentes.

#### *Ajuste da dose na HT-1*

Durante a monitorização regular, é apropriado seguir a succinilacetona urinária, os valores da função hepática e os níveis da alfa-fetoproteína (ver secção 4.4). Se a succinilacetona urinária ainda for detetada um mês após o início do tratamento com nitisinona, a dose de nitisinona deve ser aumentada para 1,5 mg/kg do peso corporal/dia. Pode ser necessária uma dose de 2 mg/kg do peso corporal/dia com base na avaliação de todos os parâmetros bioquímicos. Esta dose deve ser considerada como a dose máxima para todos os doentes.

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, mude de uma administração de duas vezes por dia para uma vez por dia ou no caso de uma deterioração, pode ser necessário efetuar um controlo mais rigoroso de todos os parâmetros bioquímicos disponíveis (isto é, succinilacetona plasmática, 5-aminolevulinato (ALA) urinário e a atividade da porfobilinogénio (PBG)-sintase eritrocitária).

#### AKU:

O tratamento com nitisinona deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com AKU.

A dose recomendada na população adulta com AKU é de 10 mg uma vez por dia.

#### *Populações especiais*

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

#### *População pediátrica*

HT-1: A recomendação de dose em mg/kg do peso corporal é a mesma em crianças e adultos. Contudo, devido aos dados limitados em doentes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de doentes.

AKU: A segurança e eficácia de Orfadin em crianças com 0 a 18 anos de idade com AKU não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

A cápsula pode ser aberta e o conteúdo suspenso numa pequena quantidade de água ou na fórmula dietética imediatamente antes da ingestão.

Orfadin também está disponível na forma de uma suspensão oral de 4 mg/ml para doentes pediátricos e outros doentes que têm dificuldade em engolir cápsulas.

Recomenda-se que se a nitisinona foi iniciada com alimentos, deve manter-se assim numa base de rotina, ver secção 4.5.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

As mães medicadas com nitisinona não podem amamentar (ver secções 4.6 e 5.3).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deverão realizar-se visitas de controlo a cada seis meses; no caso de serem detetados efeitos adversos, recomenda-se que o intervalo entre as visitas seja reduzido.

##### 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 doente que apresente perturbações visuais durante o tratamento com nitisinona deve ser examinado sem demora por um oftalmologista.

HT-1: Deve estabelecer-se que o doente adere ao seu regime dietético e determinar-se a concentração plasmática de tirosina. Deve implementar-se uma dieta com uma maior restrição de tirosina e fenilalanina se o nível plasmático de tirosina for superior a 500 micromoles/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 doente.

AKU: Os níveis plasmáticos de tirosina devem ser monitorizados em doentes que desenvolvem queratopatias. Deve implementar-se uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina para manter o nível plasmático de tirosina abaixo de 500 micromol/l. Para além disso, a nitisinona deve ser temporariamente descontinuada e poderá ser reintroduzida quando os sintomas se tiverem resolvido.

##### Monitorização hepática

HT-1: 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. Doentes que apresentem níveis crescentes de alfa-fetoproteína ou sinais de nódulos no fígado devem ser sempre avaliados para deteção de malignidade hepática.

##### Monitorização das plaquetas e dos leucócitos

Recomenda-se que seja efetuada a monitorização regular das contagens de plaquetas e leucócitos, tanto nos doentes com HT-1 como naqueles com AKU, dado terem sido observados alguns casos de trombocitopenia e leucopenia reversíveis durante a avaliação clínica da HT-1.

##### 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. Doentes 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 (ver secção 4.5).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A nitisinona é metabolizada *in vitro* pelo CYP 3<sup>a</sup>4 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 (ver secção 4.4). 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 (ver secção 5.2).

Não foram realizados estudos formais de interações com alimentos com Orfadin cápsulas. Contudo, a nitisinona foi coadministrada com alimentos durante a produção dos dados de eficácia e segurança.

Portanto, recomenda-se que se o tratamento com nitisinona com Orfadin cápsulas for iniciado com alimentos, deve manter-se assim numa base de rotina, ver secção 4.2.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização da nitisinona em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Orfadin não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com nitisinona. A nitisinona atravessa a placenta humana.

##### Amamentação

Desconhece-se se a nitisinona é excretada no leite materno. Estudos em animais demonstraram efeitos adversos pós-natais 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 a ser amamentada (ver secções 4.3 e 5.3).

##### Fertilidade

Não existem dados sobre a nitisinona afetar a fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Orfadin sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Reações adversas que envolvem os olhos (ver secção 4.8) podem afetar a visão. Se a visão for afetada, o doente não deve conduzir ou utilizar máquinas até o acontecimento ter desaparecido.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Pelo seu modo de ação, a nitisinona aumenta os níveis de tirosina em todos os doentes tratados com nitisinona. 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, tanto nos doentes com HT-1 como naqueles com AKU. Na população com HT-1, outras reações adversas frequentes incluem leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. A dermatite esfoliativa é pouco frequente.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas indicadas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência absoluta baseiam-se em dados de ensaios clínicos em doentes com HT-1 e AKU e na utilização após a introdução no mercado na HT-1. A frequência é definida como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ), 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 na HT-1	Frequência na AKU <sup>1</sup>	Reação adversa
Infeções e infestações		Frequentes	Bronquite, pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes		Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Pouco frequentes		Leucocitose
Afeções oculares	Frequentes		Conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia
		Muito frequentes <sup>2</sup>	Queratopatia
	Frequentes	Muito frequentes <sup>2</sup>	Dor ocular
	Pouco frequentes		Blefarite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes		Dermatite esfoliativa, rash eritematoso
	Pouco frequentes	Frequentes	Prurido, erupção cutânea
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Muito frequentes	Níveis elevados de tirosina

<sup>1</sup>A frequência baseia-se num estudo clínico na AKU.

<sup>2</sup>Níveis elevados de tirosina estão associados a reações adversas relacionadas com os olhos. Os doentes no estudo da AKU não tinham uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

O tratamento com nitisinona origina níveis elevados de tirosina. Níveis elevados de tirosina foram associados a reações adversas relacionadas com os olhos, tais como opacidades corneanas e lesões hiperqueratósicas em doentes com HT-1 e AKU. 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 (ver secção 4.4).

Em estudos clínicos da HT-1, a granulocitopenia foi apenas pouco frequentemente grave ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) e não esteve associada a infeções. 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 na HT-1 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 doentes adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A ingestão acidental de nitisinona por indivíduos em dietas normais sem restrição de tirosina e fenilalanina produz 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 de sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação

A nitisinona é um inibidor competitivo da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, a segunda etapa no metabolismo da tirosina. Através da inibição do catabolismo normal da tirosina em doentes com HT-1 e AKU, a nitisinona impede a acumulação de metabolitos nocivos da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase a jusante.

O defeito bioquímico da HT-1 consiste numa deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase, que é a enzima final da via catabólica da tirosina. A nitisinona impede a acumulação dos produtos intermédios tóxicos maleilacetoacetato e fumarilacetoacetato. Estes produtos intermédios são, caso contrário, convertidos nos metabolitos tóxicos succinilacetona e succinilacetoacetato. A succinilacetona inibe a via de síntese das porfirinas produzindo uma acumulação de 5-aminolevulinato.

O defeito bioquímico na AKU consiste numa deficiência de homogentisato 1,2-dioxigenase, a terceira enzima da via catabólica da tirosina. A nitisinona previne a acumulação do metabolito nocivo ácido homogentísico (HGA), que leva, caso contrário, à ocronose das articulações e das cartilagens e, por conseguinte, ao aparecimento das manifestações clínicas da doença.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com HT-1, o tratamento com nitisinona produz um metabolismo normalizado das porfirinas com uma atividade normal da porfobilogénio-sintase eritrocitária e normalização do 5-aminolevulinato urinário, uma diminuição da excreção urinária da succinilacetona, um aumento da concentração plasmática da tirosina e um aumento da excreção urinária de ácidos fenólicos. Os dados disponíveis obtidos num estudo clínico indicam que, em mais de 90% dos doentes, a succinilacetona urinária normalizou durante a primeira semana de tratamento. A succinilacetona não deve ser detetada na urina ou no plasma quando a dose de nitisinona é corretamente ajustada.

Em doentes com AKU, o tratamento com nitisinona reduz a acumulação de HGA. Os dados disponíveis de um estudo clínico mostram uma redução de 99,7% do HGA na urina e uma redução de 98,8% do HGA sérico após o tratamento com nitisinona, em comparação com doentes controlo não tratados após 12 meses de tratamento.

#### Eficácia e segurança clínicas na HT-1

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 controlo histórico (van Spronsen et al., 1994) indicaram a seguinte probabilidade de sobrevida.

Idade no início dos sintomas	1 ano	2 anos
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%
> 6 meses	96%	96%

Verificou-se também que o tratamento com nitisinona resultava num 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 numa maior diminuição do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

A probabilidade após 2, 4 e 6 anos de não ocorrência de CHC durante o tratamento com nitisinona em doentes com 24 meses ou menos de idade no início do tratamento e naqueles com mais de 24 meses de idade no início do tratamento é indicada na tabela seguinte:

Estudo NTBC (N=250)							
	Número de doentes				Probabilidade de não ocorrer 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 doentes	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)

Num inquérito a nível internacional de doentes com HT-1 em tratamento apenas com restrição dietética, verificou-se que foi diagnosticado CHC em 18% de todos os doentes com 2 anos e mais de idade.

Foi realizado um estudo para avaliar a farmacocinética, a eficácia e a segurança da administração uma vez por dia em comparação com a administração duas vezes por dia em 19 doentes com HT-1. Não se observaram diferenças clinicamente importantes nos Aas ou noutras avaliações de segurança entre a administração uma vez por dia e a administração duas vezes por dia. Nenhum dos doentes tinha níveis detetáveis de succinilacetona (SA) no fim do período de tratamento uma vez por dia. O estudo indica que a administração uma vez por dia é segura e eficaz em todos os grupos etários de doentes. Contudo, os dados em doentes com um peso corporal < 20 kg são limitados.

#### Eficácia e segurança clínicas na AKU

A eficácia e segurança de 10 mg de nitisinona, uma vez por dia, no tratamento de doentes adultos com AKU foram demonstradas num estudo aleatorizado, em ocultação para o avaliador, sem controlo por tratamento, de grupos paralelos, de 48 meses em 138 doentes (69 tratados com nitisinona). O parâmetro de avaliação primário foi o efeito nos níveis de HGA na urina; observou-se uma redução de 99,7% após o tratamento com nitisinona em comparação com doentes controlo não tratados após 12 meses. O tratamento com nitisinona demonstrou ter um efeito positivo, estatisticamente significativo, sobre a cAKUSSI, pigmentação dos olhos, pigmentação dos ouvidos, osteopenia da anca e número de regiões espinhais com dor em comparação com os controlos não tratados. A cAKUSSI é uma pontuação composta que inclui a pigmentação dos olhos e dos ouvidos, cálculos renais e na próstata, estenose da aorta, osteopenia, fraturas ósseas, ruturas dos tendões/ligamentos/músculos, cifose, escoliose, substituições de articulações e outras manifestações de AKU. Assim, os níveis de HGA reduzidos nos doentes tratados com nitisinona resultaram numa redução do processo ocrónico e numa redução das manifestações clínicas, dando suporte a uma redução na progressão da doença.

Foram notificados acontecimentos oculares tais como, queratopatia e dor ocular, infeções, cefaleias e aumento de peso com uma maior incidência nos doentes tratados com nitisinona em comparação com os doentes não tratados. A queratopatia levou à descontinuação temporária ou permanente do tratamento em 14% dos doentes tratados com nitisinona, mas foi reversível com a retirada da nitisinona.

Não existem dados disponíveis em doentes com >70 anos de idade.

## 5.2 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 do peso corporal), a semivida terminal (mediana) da nitisinona no plasma foi de 54 horas (num intervalo entre 39 e 86 horas). Realizou-se a análise farmacocinética populacional num grupo de 207 doentes com HT-1. A depuração e a semivida foram determinadas como sendo respetivamente de 0,0956 l/kg do peso corporal/dia e de 52,1 horas.

Estudos *in vitro* que utilizaram microssomas de fígado humano e enzimas P450 expressos por cDNA demonstraram um metabolismo mediado pelo CYP 3<sup>a</sup>4 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<sub>∞</sub> 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<sub>∞</sub> da clorzoxazona, indicativa de uma indução fraca do CYP 2E1. A nitisinona não inibe o CYP 2D6 uma vez que a AUC<sub>∞</sub> do metoprolol não foi afetada pela administração da nitisinona. A AUC<sub>∞</sub> da furosemida aumentou 1,7 vezes, indicando uma inibição fraca de OAT1/OAT3 (ver secções 4.4 e 4.5).

Com base em estudos *in vitro*, não é de esperar que a nitisinona iniba o metabolismo mediado pelos CYP 1<sup>a</sup>2, 2C19 ou 3<sup>a</sup>4 ou que induza os CYP 1<sup>a</sup>2, 2B6 ou 3<sup>a</sup>4/5. Não é de esperar 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.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A nitisinona demonstrou possuir uma toxicidade embriofetal no ratinho e coelho em níveis de dose clinicamente relevantes. No coelho, a nitisinona induziu um aumento relacionado com a dose de malformações (hérnia umbilical e diastematogastria) 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 ratinho 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, respetivamente, 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 numa diminuição do peso médio das crias e em lesões corneanas.

Não se observou uma atividade mutagénica, embora tenha sido observada uma atividade clastogénica fraca nos estudos *in vitro*. Não houve qualquer evidência de genotoxicidade *in vivo* (ensaio do micronúcleo de ratinho e ensaio da síntese de ADN não programado de fígado de ratinho). A nitisinona não revelou potencial carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em ratinhos transgénicos (TgrasH2).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo das cápsulas

Amido, pré-gelatinizado (de milho)

#### Invólucro das cápsulas

gelatina

dióxido de titânio (E 171)

#### Tinta de impressão

óxido de ferro preto (E 172),  
goma laca,  
propilenoglicol,  
hidróxido de amónio.

#### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

#### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Durante o prazo de validade, o doente pode conservar as cápsulas durante um período único de 2 meses (para 2 mg cápsulas) ou 3 meses (para 5 mg, 10 mg e 20 mg cápsulas) a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o produto deve ser eliminado.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho à prova de violação de polietileno de baixa densidade (PEBD), contendo 60 cápsulas.  
Cada embalagem contém 1 frasco.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Suécia

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/303/001  
EU/1/04/303/002  
EU/1/04/303/003  
EU/1/04/303/004

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005  
Data da última renovação: 21 de janeiro de 2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 4. NOME DO MEDICAMENTO

Orfadin 4 mg/ml suspensão oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 4 mg de nitisinona.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml contém:

sódio 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerol 500 mg

benzoato de sódio 1 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão opaca, branca, ligeiramente viscosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1)

Orfadin é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos (em qualquer grupo etário) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em associação com a restrição dietética de tirosina e fenilalanina.

#### Alcaptonúria (AKU)

Orfadin é indicado para o tratamento de doentes adultos com alcaptonúria (AKU).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### HT-1:

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

O tratamento de todos os genótipos da doença deve ser iniciado o mais precocemente possível para aumentar a sobrevivência global e evitar complicações como insuficiência hepática, cancro hepático 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 (ver secções 4.4 e 4.8).

##### *Dose inicial na HT-1*

A dose diária inicial recomendada na população pediátrica e adulta é de 1 mg/kg do 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 doentes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de doentes.

### *Ajuste da dose na HT-1*

Durante a monitorização regular, é apropriado seguir a succinilacetona urinária, os valores da função hepática e os níveis da alfa-fetoproteína (ver secção 4.4). Se a succinilacetona urinária ainda for detetada um mês após o início do tratamento com nitisinona, a dose de nitisinona deve ser aumentada para 1,5 mg/kg do peso corporal/dia. Pode ser necessária uma dose de 2 mg/kg do peso corporal/dia com base na avaliação de todos os parâmetros bioquímicos. Esta dose deve ser considerada como a dose máxima para todos os doentes.

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, mude de uma administração de duas vezes por dia para uma vez por dia ou no caso de uma deterioração, pode ser necessário efetuar um controlo mais rigoroso de todos os parâmetros bioquímicos disponíveis (isto é, succinilacetona plasmática, 5-aminolevulinato (ALA) urinário e a atividade da porfobilinogénio (PBG)-sintase eritrocitária).

### AKU:

O tratamento com nitisinona deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com AKU.

A dose recomendada na população adulta com AKU é de 10 mg uma vez por dia.

### *Populações especiais*

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

### *População pediátrica*

HT-1: A recomendação de dose em mg/kg do peso corporal é a mesma em crianças e adultos.

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

AKU: A segurança e eficácia de Orfadin em crianças com 0 a 18 anos de idade com AKU não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

A suspensão é administrada na boca do doente 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, respetivamente. A tabela abaixo apresenta a conversão das doses (mg/ml) para os três tamanhos de seringas para uso oral.

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

Seringa para uso oral de 1 ml (graduação de 0,01 ml)	Dose de Orfadin		Seringa para uso oral de 3 ml (graduação de 0,1 ml)	Dose de Orfadin		Seringa para uso oral de 5 ml (graduação de 0,2 ml)	Dose de Orfadin	
	mg	ml		mg	ml		mg	ml
	1,00	0,25		4,5	1,1		13,0	3,2
	1,25	0,31		5,0	1,3		14,0	3,6
	1,50	0,38		5,5	1,4		15,0	3,8
	1,75	0,44		6,0	1,5		16,0	4,0
	2,00	0,50		6,5	1,6		17,0	4,2
	2,25	0,56		7,0	1,8		18,0	4,6
	2,50	0,63		7,5	1,9		19,0	4,8
	2,75	0,69		8,0	2,0		20,0	5,0
	3,00	0,75		8,5	2,1			
	3,25	0,81		9,0	2,3			
	3,50	0,88		9,5	2,4			
	3,75	0,94		10,0	2,5			
	4,00	1,00		10,5	2,6			
				11,0	2,8			
				11,5	2,9			
				12,0	3,0			

*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 dadas na secção 6.6 para a preparação e administração da dose para assegurar a precisão das doses.

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

Orfadin também está também disponível em cápsulas de 2 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg, caso seja considerado mais adequado para o doente.

Recomenda-se que a suspensão oral seja tomada com alimentos, ver secção 4.5.

#### Precauções a tomar antes do manuseamento ou administração do medicamento

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

Orfadin é apenas para uso oral.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

As mães medicadas com nitisinona não podem amamentar (ver secções 4.6 e 5.3).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deverão realizar-se visitas de controlo a cada seis meses; no caso de serem detetados efeitos adversos, recomenda-se que o intervalo entre as visitas seja reduzido.

### 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 doente que apresente perturbações visuais durante o tratamento com nitisinona deve ser examinado sem demora por um oftalmologista.

HT-1: Deve estabelecer-se que o doente adere ao seu regime dietético e determinar-se a concentração plasmática de tirosina. Deve implementar-se uma dieta com uma maior restrição de tirosina e fenilalanina se o nível plasmático de tirosina for superior a 500 micromoles/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 doente.

AKU: Os níveis plasmáticos de tirosina devem ser monitorizados em doentes que desenvolvem queratopatias. Deve implementar-se uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina para manter o nível plasmático de tirosina abaixo de 500 micromol/l. Para além disso, a nitisinona deve ser temporariamente descontinuada e poderá ser reintroduzida quando os sintomas se tiverem resolvido.

### Monitorização hepática

HT-1: 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. Doentes que apresentem níveis crescentes de alfa-fetoproteína ou sinais de nódulos no fígado devem ser sempre avaliados para deteção de malignidade hepática.

### Monitorização das plaquetas e dos leucócitos

Recomenda-se que seja efetuada a monitorização regular das contagens de plaquetas e leucócitos, tanto nos doentes com HT-1 como naqueles com AKU, dado terem sido observados alguns casos de trombocitopenia e leucopenia reversíveis durante a avaliação clínica da HT-1.

### 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. Doentes 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 (ver secção 4.5).

### Excipientes com efeito conhecido:

#### *Glicerol*

Cada ml contém 500 mg. Uma dose de 20 ml de suspensão oral (10 g de glicerol) ou mais pode causar cefaleias, perturbações gástricas e diarreia.

#### *Sódio*

Cada ml contém 0,7 mg (0,03 mmol).

#### *Benzoato de sódio*

Cada ml contém 1 mg. 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 doentes 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, em vez da suspensão oral, até à normalização dos níveis plasmáticos de bilirrubina não conjugada.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A nitisinona é metabolizada *in vitro* pelo CYP 3<sup>a</sup>4 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 (ver secção 4.4).

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 (ver secção 5.2).

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 num intervalo de doses. Por conseguinte, recomenda-se que a suspensão oral seja tomada com alimentos, ver secção 4.2.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização da nitisinona em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Orfadin não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com nitisinona. A nitisinona atravessa a placenta humana.

##### Amamentação

Desconhece-se se a nitisinona é excretada no leite materno. Estudos em animais demonstraram efeitos adversos pós-natais 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 a ser amamentada (ver secções 4.3 e 5.3).

##### Fertilidade

Não existem dados sobre a nitisinona afetar a fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Orfadin sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Reações adversas que envolvem os olhos (ver secção 4.8) podem afetar a visão. Se a visão for afetada, o doente não deve conduzir ou utilizar máquinas até o acontecimento ter desaparecido.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Pelo seu modo de ação, a nitisinona aumenta os níveis de tirosina em todos os doentes tratados com nitisinona. 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, tanto nos doentes com HT-1 como naqueles com AKU. Na população com HT-1, outras reações adversas frequentes incluem leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. A dermatite esfoliativa é pouco frequente.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas indicadas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência absoluta baseiam-se em dados de ensaios clínicos em doentes com HT-1 e AKU e na utilização após a introdução no mercado na HT-1. A frequência é definida como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), muito raro

(<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.

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Frequência na HT-1</b>	<b>Frequência na AKU<sup>1</sup></b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações		Frequentes	Bronquite, pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes		Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Pouco frequentes		Leucocitose
Afeções oculares	Frequentes		Conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia
		Muito frequentes <sup>2</sup>	Queratopatia
	Frequentes	Muito frequentes <sup>2</sup>	Dor ocular
	Pouco frequentes		Blefarite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes		Dermatite esfoliativa, rash eritematoso
	Pouco frequentes	Frequentes	Prurido, erupção cutânea
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Muito frequentes	Níveis elevados de tirosina

<sup>1</sup>A frequência baseia-se num estudo clínico na AKU.

<sup>2</sup>Níveis elevados de tirosina estão associados a reações adversas relacionadas com os olhos. Os doentes no estudo da AKU não tinham uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

O tratamento com nitisinona origina níveis elevados de tirosina. Níveis elevados de tirosina foram associados a reações adversas relacionadas com os olhos, tais como opacidades corneanas e lesões hiperqueratósicas em doentes com HT-1 e AKU. 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 (ver secção 4.4).

Em estudos clínicos da HT-1, a granulocitopenia foi apenas pouco frequentemente grave (<0,5x10<sup>9</sup>/l) e não esteve associada a infeções. 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 na HT-1 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 doentes adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A ingestão acidental de nitisinona por indivíduos em dietas normais sem restrição de tirosina e fenilalanina produz 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 de sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação

A nitisinona é um inibidor competitivo da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, a segunda etapa no metabolismo da tirosina. Através da inibição do catabolismo normal da tirosina em doentes com HT-1 e AKU, a nitisinona impede a acumulação de metabolitos nocivos da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase a jusante.

O defeito bioquímico da HT-1 consiste numa deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase, que é a enzima final da via catabólica da tirosina. A nitisinona impede a acumulação dos produtos intermédios tóxicos maleilacetoacetato e fumarilacetoacetato. Estes produtos intermédios são, caso contrário, convertidos nos metabolitos tóxicos succinilacetona e succinilacetoacetato. A succinilacetona inibe a via de síntese das porfirinas produzindo uma acumulação de 5-aminolevulinato.

O defeito bioquímico na AKU consiste numa deficiência de homogentisato 1,2-dioxigenase, a terceira enzima da via catabólica da tirosina. A nitisinona previne a acumulação do metabolito nocivo ácido homogentísico (HGA), que leva, caso contrário, à ocronose das articulações e das cartilagens e, por conseguinte, ao aparecimento das manifestações clínicas da doença.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com HT-1, o tratamento com nitisinona produz um metabolismo normalizado das porfirinas com uma atividade normal da porfobilogénio-sintase eritrocitária e normalização do 5-aminolevulinato urinário, uma diminuição da excreção urinária da succinilacetona, um aumento da concentração plasmática da tirosina e um aumento da excreção urinária de ácidos fenólicos. Os dados disponíveis obtidos num estudo clínico indicam que, em mais de 90% dos doentes, a succinilacetona urinária normalizou durante a primeira semana de tratamento. A succinilacetona não deve ser detetada na urina ou no plasma quando a dose de nitisinona é corretamente ajustada.

Em doentes com AKU, o tratamento com nitisinona reduz a acumulação de HGA. Os dados disponíveis de um estudo clínico mostram uma redução de 99,7% do HGA na urina e uma redução de 98,8% do HGA sérico após o tratamento com nitisinona, em comparação com doentes controlo não tratados após 12 meses de tratamento.

#### Eficácia e segurança clínicas na HT-1

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 controlo histórico (van Spronsen et al., 1994) indicaram a seguinte probabilidade de sobrevida.

Idade no início dos sintomas	1 ano	2 anos
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%
> 6 meses	96%	96%

Verificou-se também que o tratamento com nitisinona resultava num 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 numa maior diminuição do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

A probabilidade após 2, 4 e 6 anos de não ocorrência de CHC durante o tratamento com nitisinona em doentes com 24 meses ou menos de idade no início do tratamento e naqueles com mais de 24 meses de idade no início do tratamento é indicada na tabela seguinte:

Estudo NTBC (N=250)							
	Número de doentes				Probabilidade de não ocorrer 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 doentes	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)

Num inquérito a nível internacional de doentes com HT-1 em tratamento apenas com restrição dietética, verificou-se que foi diagnosticado CHC em 18% de todos os doentes com 2 anos e mais de idade.

Foi realizado um estudo para avaliar a farmacocinética, a eficácia e a segurança da administração uma vez por dia em comparação com a administração duas vezes por dia em 19 doentes com HT-1. Não se observaram diferenças clinicamente importantes nos AAs ou noutras avaliações de segurança entre a administração uma vez por dia e a administração duas vezes por dia. Nenhum dos doentes tinha níveis detetáveis de succinilacetona (SA) no fim do período de tratamento uma vez por dia. O estudo indica que a administração uma vez por dia é segura e eficaz em todos os grupos etários de doentes. Contudo, os dados em doentes com um peso corporal < 20 kg são limitados.

#### Eficácia e segurança clínicas na AKU

A eficácia e segurança de 10 mg de nitisinona, uma vez por dia, no tratamento de doentes adultos com AKU foram demonstradas num estudo aleatorizado, em ocultação para o avaliador, sem controlo por tratamento, de grupos paralelos, de 48 meses em 138 doentes (69 tratados com nitisinona). O parâmetro de avaliação primário foi o efeito nos níveis de HGA na urina; observou-se uma redução de 99,7% após o tratamento com nitisinona em comparação com doentes controlo não tratados após 12 meses. O tratamento com nitisinona demonstrou ter um efeito positivo, estatisticamente significativo, sobre a cAKUSSI, pigmentação dos olhos, pigmentação dos ouvidos, osteopenia da anca e número de regiões espinhais com dor em comparação com os controlos não tratados. A cAKUSSI é uma pontuação composta que inclui a pigmentação dos olhos e dos ouvidos, cálculos renais e na próstata, estenose da aorta, osteopenia, fraturas ósseas, ruturas dos tendões/ligamentos/músculos, cifose, escoliose, substituições de articulações e outras manifestações de AKU. Assim, os níveis de HGA reduzidos nos doentes tratados com nitisinona resultaram numa redução do processo ocrónico e numa redução das manifestações clínicas, dando suporte a uma redução na progressão da doença.

Foram notificados acontecimentos oculares tais como, queratopatia e dor ocular, infeções, cefaleias e aumento de peso com uma maior incidência nos doentes tratados com nitisinona em comparação com os doentes não tratados. A queratopatia levou à descontinuação temporária ou permanente do tratamento em 14% dos doentes tratados com nitisinona, mas foi reversível com a retirada da nitisinona.

Não existem dados disponíveis em doentes com >70 anos de idade.

## 5.2 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 do peso corporal), a semivida terminal (mediana) da nitisinona no plasma foi de 54 horas (num intervalo entre 39 e 86 horas). Realizou-se a análise farmacocinética populacional num grupo de 207 doentes com HT-1. A depuração e a semivida foram determinadas como sendo respetivamente de 0,0956 l/kg do peso corporal/dia e de 52,1 horas.

Estudos *in vitro* que utilizaram microssomas de fígado humano e enzimas P450 expressos por cDNA demonstraram um metabolismo mediado pelo 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  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  da clorzoxazona, indicativa de uma indução fraca do CYP 2E1. A nitisinona não inibe o CYP 2D6 uma vez que a  $AUC_{\infty}$  do metoprolol não foi afetada pela administração da nitisinona. A  $AUC_{\infty}$  da furosemida aumentou 1,7 vezes, indicando uma inibição fraca de OAT1/OAT3 (ver secções 4.4 e 4.5).

Com base em estudos *in vitro*, não é de esperar que a nitisinona iniba o metabolismo mediado pelos CYP 1A2, 2C19 ou 3A4 ou que induza os CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5. Não é de esperar 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.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A nitisinona demonstrou possuir uma toxicidade embriofetal no ratinho e coelho em níveis de dose clinicamente relevantes. No coelho, a nitisinona induziu um aumento relacionado com a dose de malformações (hérnia umbilical e diastematogastria) 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 ratinho 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, respetivamente, 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 numa diminuição do peso médio das crias e em lesões corneanas.

Não se observou uma atividade mutagénica, embora tenha sido observada uma atividade clastogénica fraca nos estudos *in vitro*. Não houve qualquer evidência de genotoxicidade *in vivo* (ensaio do micronúcleo de ratinho e ensaio da síntese de ADN não programado de fígado de ratinho). A nitisinona não revelou potencial carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em ratinhos transgénicos (TgrasH2).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropilmetilcelulose  
Glicerol  
Polissorbato 80  
Benzoato de sódio (E211)  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Citrato de sódio  
Aroma de morango (artificial)  
Água purificada

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura, a estabilidade em uso é de um período único de 2 meses a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o medicamento deve ser eliminado.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na posição vertical.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro castanho de 100 ml (tipo III) com um fecho com rosca resistente à abertura por crianças de polietileno de alta densidade (PEAD) com vedação e prova de inviolabilidade de abertura. Cada frasco contém 90 ml de suspensão oral.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador para frasco de polietileno de baixa densidade (PEBD) e 3 seringas para uso oral de polipropileno (PP) (1 ml, 3 ml e 5 ml).

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

**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 dadas abaixo para a preparação e administração da dose para assegurar a precisão das doses.**

**São fornecidas três seringas para uso oral (1 ml, 3 ml e 5 ml) para uma medição precisa da dose prescrita. Recomenda-se que o profissional de saúde aconselhe o doente ou o prestador de cuidados de saúde sobre como usar as seringas para uso oral para assegurar que o volume correto seja administrado.**

Como preparar um frasco de medicamento novo 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.**

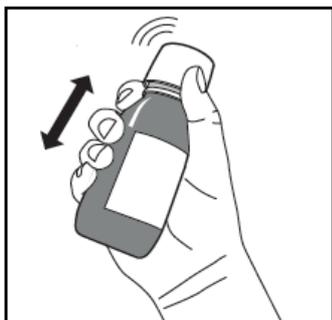


Figura A.

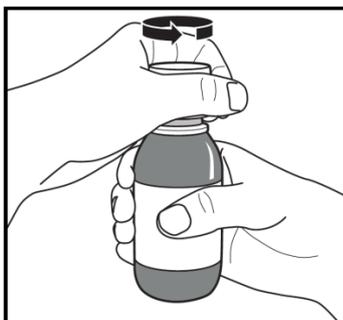


Figura B.

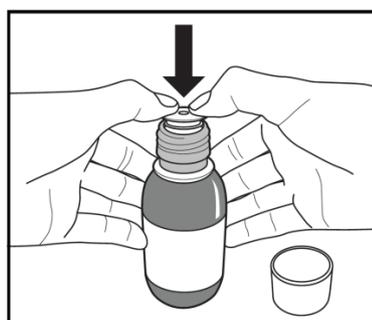


Figura C.

1. O frasco deve ser retirado do frigorífico e a data quando este é retirado do frigorífico deve ser registada no rótulo do frasco.

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. O fecho com rosca resistente à abertura por crianças deve ser retirado premindo-o para baixo com firmeza e rodando-o no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (Figura B).
4. O frasco aberto deve ser colocado na posição vertical sobre uma mesa e o adaptador de plástico premido firmemente contra o gargalo do frasco, o mais possível (Figura C). O frasco deve ser fechado com o fecho 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.

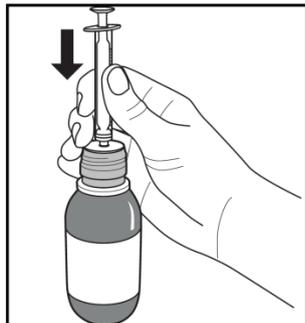


Figura E.

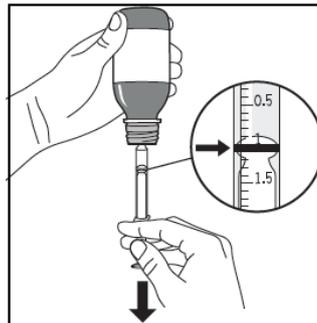


Figura F.

1. O frasco deve ser agitado vigorosamente durante **pelo menos 5 segundos** (Figura D).
2. Imediatamente a seguir, o frasco deve ser aberto removendo o fecho com rosca resistente à abertura por crianças.
3. O êmbolo dentro da seringa para uso oral deve ser premido 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 de gargalo 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 premido para cima até as bolhas de ar serem expulsas. Depois o êmbolo deve ser premido 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 rodada 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. O fecho com rosca resistente à abertura por crianças deve ser novamente colocado, imediatamente após o uso. O adaptador do frasco não deve ser removido.
10. O frasco pode ser conservado a uma temperatura não superior a 25°C ou no frigorífico.

#### 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 sacudido e a seringa para uso desmontada deve ficar a secar até voltar a ser montada para a próxima ocasião de administração da dose.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Suécia

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/303/005

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005  
Data da última renovação: 21 de janeiro de 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

### **Cápsulas de 2 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg:**

Apotek Produktion & Laboratorier AB  
Prismavägen 2  
SE-141 75 Kungens Kurva  
Suécia

### **Suspensão oral de 4 mg/ml:**

Apotek Produktion & Laboratorier AB  
Celsiusgatan 43  
SE-212 14 Malmö  
Suécia

Apotek Produktion & Laboratorier AB  
Prismavägen 2  
SE-141 75 Kungens Kurva  
Suécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orfadin 2 mg cápsulas  
Orfadin 5 mg cápsulas  
Orfadin 10 mg cápsulas  
Orfadin 20 mg cápsulas  
Nitisinona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 2 mg de nitisinona.  
Cada cápsula contém 5 mg de nitisinona.  
Cada cápsula contém 10 mg de nitisinona.  
Cada cápsula contém 20 mg de nitisinona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/303/001  
EU/1/04/303/002  
EU/1/04/303/003  
EU/1/04/303/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Orfadin 2 mg  
Orfadin 5 mg  
Orfadin 10 mg  
Orfadin 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Orfadin 2 mg cápsulas  
Orfadin 5 mg cápsulas  
Orfadin 10 mg cápsulas  
Orfadin 20 mg cápsulas  
Nitisinona  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

**4. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**5. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

2 mg: Conservar no frigorífico. O produto pode ser conservado durante um período único de 2 meses a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o produto deve ser eliminado.

Data em que foi retirado do frigorífico:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Conservar no frigorífico. O produto pode ser conservado durante um período único de 3 meses a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o produto deve ser eliminado.

Data em que foi retirado do frigorífico:

**6. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**7. CONTEÚDO EM TERMOS DE UNIDADE**

60 cápsulas

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orfadin 4 mg/ml suspensão oral  
Nitisinona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml contém 4 mg de nitisinona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral  
1 frasco de 90 ml, 1 adaptador para frasco, 3 seringas para uso oral (1 ml, 3 ml, 5 ml).

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar atentamente o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas por via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na posição vertical.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/303/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Orfadin 4 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orfadin 4 mg/ml suspensão oral  
Nitisinona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml contém 4 mg de nitisinona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral  
90 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar atentamente o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas por via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na posição vertical.  
O medicamento pode ser conservado durante um período único de 2 meses a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o medicamento deve ser eliminado.  
Data em que foi retirado do frigorífico:

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/303/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Orfadin 2 mg cápsulas**  
**Orfadin 5 mg cápsulas**  
**Orfadin 10 mg cápsulas**  
**Orfadin 20 mg cápsulas**  
nitisinona

**Leia atentamente este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Orfadin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Orfadin
3. Como tomar Orfadin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Orfadin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Orfadin e para que é utilizado**

Orfadin contém a substância ativa nitisinona. Orfadin é utilizado para tratar:

- uma doença rara chamada tirosinemia hereditária do tipo 1 em adultos, adolescentes e crianças (em qualquer grupo de idades)
- uma doença rara chamada alcaptonúria (AKU) em adultos

Nestas doenças, o seu organismo não é capaz de decompor completamente o aminoácido tirosina (os aminoácidos são blocos de formação das proteínas, formando substâncias nocivas. Estas substâncias são acumuladas no seu organismo. Orfadin bloqueia a decomposição de tirosina e as substâncias nocivas não são formadas.

Para o tratamento da tirosinemia hereditária do tipo 1, deverá seguir uma dieta especial enquanto estiver a tomar este medicamento, porque a tirosina permanecerá no seu organismo. Esta dieta especial baseia-se num teor baixo em tirosina e fenilalanina (outro aminoácido).

Para o tratamento da AKU, o seu médico poderá aconselhá-lo a seguir uma dieta especial.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Orfadin**

#### **Não tome Orfadin**

- se tem alergia à nitisinona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, ver secção “Gravidez e amamentação”.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Orfadin.

- Os seus olhos serão examinados por um oftalmologista antes do tratamento com nitisinona e regularmente durante o mesmo. Se tiver os olhos vermelhos ou qualquer outro sinal de efeitos a nível dos olhos, contacte imediatamente o seu médico para que seja efetuado um exame aos olhos. Os problemas oculares (ver secção 4) podem ser um sinal de um controlo dietético insuficiente.

Durante o tratamento, serão colhidas amostras de sangue para que o seu médico possa verificar se o tratamento é adequado e certificar-se de que não existem outros efeitos secundários possíveis que causem perturbações sanguíneas.

Se receber Orfadin para o tratamento da tirosinemia hereditária do tipo 1, o seu fígado será controlado em intervalos regulares porque a doença afeta o fígado.

O médico deve efetuar o acompanhamento a cada 6 meses. Se experimentar quaisquer efeitos secundários, recomendam-se intervalos mais curtos.

### **Outros medicamentos e Orfadin**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Orfadin pode interferir com o efeito de outros medicamentos, tais como:

- medicamentos para a epilepsia (como a fenitoína)
- medicamentos contra a coagulação sanguínea (como a varfarina)

### **Orfadin com alimentos**

Se iniciar o tratamento com alimentos, recomenda-se que continue a tomá-lo com alimentos durante o decorrer do tratamento.

### **Gravidez e amamentação**

A segurança deste medicamento não foi estudada em mulheres grávidas e a amamentar. Informe o seu médico se planeia engravidar. Se engravidar deve contactar imediatamente o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, ver secção “Não tome Orfadin”.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Contudo, se experimentar reações adversas que afetem a visão, não deve conduzir nem utilizar máquinas até a sua visão voltar ao normal (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

## **3. Como tomar Orfadin**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Para a tirosinemia hereditária do tipo 1, o tratamento com este medicamento deve ser iniciado e orientado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Para a tirosinemia hereditária do tipo 1, a dose diária total recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada por via oral. O seu médico ajustará a dose individualmente.

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

A dose recomendada para a AKU é de 10 mg uma vez por dia.

Se tiver problemas em engolir as cápsulas, pode abrir a cápsula e misturar o pó numa pequena quantidade de água ou na fórmula dietética, imediatamente antes da ingestão.

#### **Se tomar mais Orfadin do que deveria**

Se tiver tomado mais deste medicamento do que devia, contacte o seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Orfadin**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se se esqueceu de tomar uma dose, contacte o seu médico ou farmacêutico.

#### **Se parar de tomar Orfadin**

Se tiver a impressão de que o medicamento não está a atuar de forma adequada, informe o seu médico. Não mude a dose nem pare o tratamento sem informar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se detetar quaisquer efeitos secundários relacionados com os olhos, fale com o seu médico imediatamente para fazer um exame aos olhos. O tratamento com nitisinona origina níveis mais elevados de tirosina no sangue que podem causar sintomas relacionados com os olhos. Os efeitos secundários relacionados com os olhos frequentemente comunicados (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas) em doentes com tirosinemia hereditária do tipo 1, causados por níveis mais elevados de tirosina, são inflamação nos olhos (conjuntivite), opacidade e inflamação da córnea (ceratite), sensibilidade à luz (fotofobia) e dor ocular. A inflamação da pálpebra (blefarite) é um efeito secundário pouco frequente (pode afetar 1 em 100 pessoas).

Em doentes com AKU, a irritação ocular (queratopatia) e a dor ocular são efeitos secundários muito frequentemente comunicados (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).

#### **Outros efeitos secundários comunicados em doentes com tirosinemia hereditária do tipo 1 estão listados a seguir:**

##### Outros efeitos secundários frequentes

- Diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia) e de leucócitos (leucopenia), défice de determinados tipos de leucócitos (granulocitopenia).

##### Outros efeitos secundários pouco frequentes

- aumento do número de leucócitos (leucocitose)
- comichão (prurido), inflamação da pele (dermatite esfoliativa), erupção na pele.

#### **Outros efeitos secundários comunicados em doentes com AKU estão listados a seguir:**

##### Outros efeitos secundários frequentes

- bronquite
- pneumonia
- comichão (prurido), erupção na pele

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Orfadin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem exterior a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Este produto pode ser conservado durante um período único de 2 meses (para 2 mg cápsulas) ou 3 meses (para 5 mg, 10 mg e 20 mg cápsulas) a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o produto deve ser eliminado.

Não se esqueça de marcar a data no frasco, quando retirar o medicamento do frigorífico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Orfadin

- A substância ativa é nitisinona.  
*Orfadin 2 mg*: cada cápsula contém 2 mg de nitisinona.  
*Orfadin 5 mg*: cada cápsula contém 5 mg de nitisinona.  
*Orfadin 10 mg*: cada cápsula contém 10 mg de nitisinona.  
*Orfadin 20 mg*: cada cápsula contém 20 mg de nitisinona.
- Os outros componentes são:  
Conteúdo das cápsulas: amido pré-gelatinizado (de milho).  
Invólucro das cápsulas: gelatina, dióxido de titânio (E 171).  
Tinta de impressão: óxido de ferro (E172), goma laca, propileno glicol, hidróxido de amónio.

### Qual o aspeto de Orfadin e conteúdo da embalagem

As cápsulas são de gelatina, brancas, opacas, gravadas com “NTBC” e a dosagem de “2 mg”, “5 mg”, “10 mg” ou “20 mg”, em preto. A cápsula contém um pó branco a esbranquiçado.

As cápsulas estão acondicionadas em frascos de plástico à prova de violação. Cada frasco contém 60 cápsulas.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Suécia

### Fabricante

Apotek Produktion & Laboratorier AB  
Prismavägen 2  
SE-141 75 Kungens Kurva  
Suécia

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Orfadin 4 mg/ml suspensão oral nitisinona

**Leia atentamente este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Orfadin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Orfadin
3. Como tomar Orfadin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Orfadin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Orfadin e para que é utilizado**

Orfadin contém a substância ativa nitisinona. Orfadin é utilizado para tratar:

- uma doença rara chamada tirosinemia hereditária do tipo 1 em adultos, adolescentes e crianças (em qualquer grupo de idades)
- uma doença rara chamada alcaptonúria (AKU) em adultos

Nestas doenças, o seu organismo não é capaz de decompor completamente o aminoácido tirosina (os aminoácidos são blocos de formação das proteínas, formando substâncias nocivas. Estas substâncias são acumuladas no seu organismo. Orfadin bloqueia a decomposição de tirosina e as substâncias nocivas não são formadas.

Para o tratamento da tirosinemia hereditária do tipo 1, deverá seguir uma dieta especial enquanto estiver a tomar este medicamento, porque a tirosina permanecerá no seu organismo. Esta dieta especial baseia-se num teor baixo em tirosina e fenilalanina (outro aminoácido).

Para o tratamento da AKU, o seu médico poderá aconselhá-lo a seguir uma dieta especial.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Orfadin**

##### **Não tome Orfadin**

- se tem alergia à nitisinona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, ver secção “Gravidez e amamentação”.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Orfadin.

- Os seus olhos serão examinados por um oftalmologista antes do tratamento com nitisinona e regularmente durante o mesmo. Se tiver os olhos vermelhos ou qualquer outro sinal de efeitos a nível dos olhos, contacte imediatamente o seu médico para que seja efetuado um exame aos

olhos. Os problemas oculares (ver secção 4) podem ser um sinal de um controlo dietético insuficiente.

Durante o tratamento, serão colhidas amostras de sangue para que o seu médico possa verificar se o tratamento é adequado e certificar-se de que não existem outros efeitos secundários possíveis que causem perturbações sanguíneas.

Se receber Orfadin para o tratamento da tirosinemia hereditária do tipo 1, o seu fígado será controlado em intervalos regulares porque a doença afeta o fígado.

O médico deve efetuar o acompanhamento a cada 6 meses. Se experimentar quaisquer efeitos secundários, recomendam-se intervalos mais curtos.

### **Outros medicamentos e Orfadin**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Orfadin pode interferir com o efeito de outros medicamentos, tais como:

- medicamentos para a epilepsia (como a fenitoína)
- medicamentos contra a coagulação sanguínea (como a varfarina)

### **Orfadin com alimentos**

Recomenda-se que a suspensão oral seja tomada com alimentos.

### **Gravidez e amamentação**

A segurança deste medicamento não foi estudada em mulheres grávidas e a amamentar. Informe o seu médico se planeia engravidar. Se engravidar deve contactar imediatamente o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, ver secção “Não tome Orfadin”.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Contudo, se experimentar reações adversas que afetem a visão, não deve conduzir nem utilizar máquinas até a sua visão voltar ao normal (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

### **Orfadin contém sódio, glicerol e benzoato de sódio**

Este medicamento contém 0,7 mg (0,03 mmol) de sódio por ml.

Uma dose de 20 ml de suspensão oral (10 g de glicerol) ou mais pode causar dores de cabeça, indisposição de estômago e diarreia.

O benzoato de sódio pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e olhos) em recém-nascidos prematuros e de termo com icterícia e desenvolver kernicterus (lesão do cérebro devido a depósitos de bilirrubina no cérebro). Os níveis da bilirrubina (uma substância que, em níveis elevados, causa o amarelecimento da pele) no sangue do recém-nascido devem ser frequentemente controlados. Se os níveis estiverem acentuadamente mais elevados do que deveriam, especialmente em bebés prematuros com fatores de risco como acidose (pH do sangue demasiado baixo) e um nível baixo de albumina (uma proteína do sangue), será considerado o tratamento com Orfadin em cápsulas em vez da suspensão oral até os níveis de bilirrubina no plasma terem normalizado.

## **3. Como tomar Orfadin**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Siga cuidadosamente as instruções abaixo indicadas para a preparação e administração da dose para assegurar que é administrada a dose correta.**

Para a tirosinemia hereditária do tipo 1, o tratamento com este medicamento deve ser iniciado e orientado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Para a tirosinemia hereditária do tipo 1, a dose diária total recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada por via oral. O seu médico ajustará a dose individualmente. Recomenda-se administrar a dose uma vez por dia. Contudo, devido aos dados limitados em doentes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de doentes.

A dose recomendada para a AKU é de 10 mg uma vez por dia.

A suspensão oral é tomada com uma seringa para uso oral diretamente na boca sem diluição. **Orfadin não deve ser injetado. Não prenda uma agulha à seringa.**

### Como preparar a dose a ser administrada

A dose que o seu médico prescreve deve ser dada em **ml de suspensão** e não em mg. Isso deve-se ao facto de a seringa para uso oral que é utilizada para retirar a dose correta do frasco estar marcada em ml. **Se a sua prescrição estiver em mg, contacte o seu médico ou farmacêutico para obter aconselhamento.**

A embalagem contém um frasco de medicamento com uma tampa, um adaptador para frasco e três seringas para uso oral (1 ml, 3 ml e 5 ml). Use sempre uma das seringas para uso oral fornecidas para tomar o medicamento.

- A seringa para uso oral de 1 ml (a seringa para uso oral mais pequena) está marcada de 0,1 ml a 1 ml com graduações menores de 0,01 ml. Utiliza-se para medir doses menores ou até 1 ml.
- A seringa para uso oral de 3 ml (a seringa para uso oral de tamanho médio) está marcada de 1 ml a 3 ml com graduações menores de 0,1 ml. Utiliza-se para medir doses de mais de 1 ml e até 3 ml.
- A seringa para uso oral de 5 ml (a seringa para uso oral maior) está marcada de 1 ml a 5 ml com graduações menores de 0,2 ml. Utiliza-se para medir doses de mais de 3 ml.

É importante utilizar a seringa para uso oral correta quando tomar o medicamento. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico aconselhará qual a seringa para uso oral que deve usar dependendo da dose que foi receitada.

### Como preparar um frasco de medicamento novo 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. Siga as instruções abaixo indicadas.



Figura A.

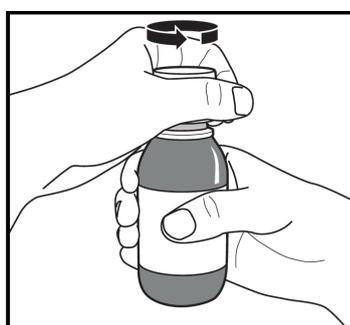


Figura B.

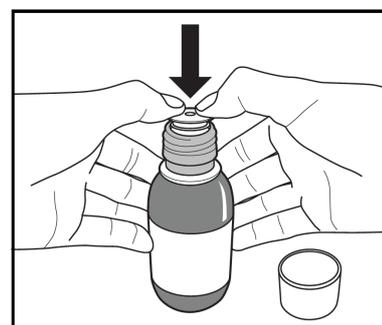


Figura C.

1. Retire o frasco do frigorífico. Observe a data inscrita no rótulo do frasco quando este é retirado do frigorífico.
2. Agite bem o frasco durante **pelo menos 20 segundos** até a acumulação sólida no fundo do frasco estar completamente dispersa (Figura A).
3. Retire o fecho com rosca resistente à abertura por crianças empurrando-o para baixo com firmeza e rodando-o no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (Figura B).

- Coloque o frasco aberto na posição vertical sobre uma mesa. Empurre o adaptador de plástico firmemente contra o gargalo do frasco, o mais possível (Figura C), e feche o frasco com o fecho 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

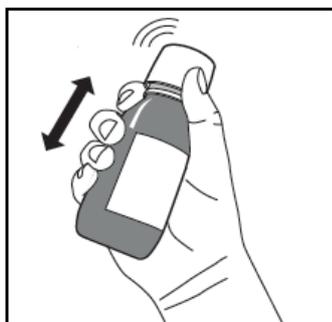


Figura D.

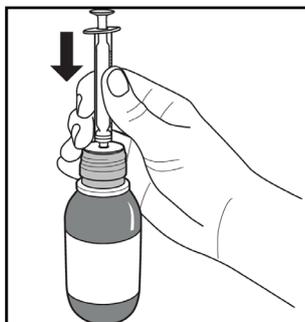


Figura E.

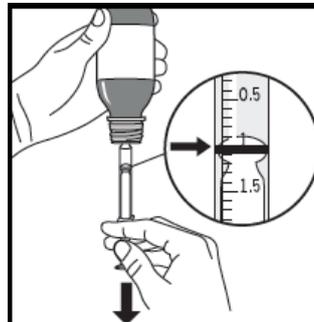


Figura F.

- Agite bem o frasco durante **pelo menos 5 segundos** (Figura D).
- Imediatamente a seguir, abra o frasco, removendo o fecho com rosca resistente à abertura por crianças.
- Empurre o êmbolo dentro da seringa para uso oral totalmente para baixo.
- Mantenha o frasco na posição vertical e insira a seringa para uso oral firmemente no orifício do adaptador, na parte superior do frasco (Figura E).
- Cuidadosamente, vire o frasco de gargalo para baixo com a seringa para uso oral no lugar (Figura F).
- Para retirar a dose prescrita (ml), puxe o êmbolo **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, empurre o êmbolo para cima até as bolhas de ar serem expulsas. Puxe o êmbolo para baixo novamente até a borda superior do anel preto ficar nivelada exatamente com a linha de marcação da dose.
- Volte a colocar o frasco na posição vertical. Retire a seringa para uso oral rodando-a suavemente de modo a desencaixá-la do frasco.
- A dose deve ser administrada imediatamente na boca (sem diluição) para evitar acumulação na seringa para uso oral. A seringa para uso oral deve ser esvaziada **lentamente** para permitir a deglutição; o esvaziamento rápido do medicamento pode causar asfixia.
- Recoloque o fecho com rosca resistente à abertura por crianças imediatamente após o uso. O adaptador do frasco não deve ser removido.
- O frasco pode ser conservado à temperatura ambiente (não acima de 25°C).

#### **Limpeza:**

Limpe a seringa para uso oral **imediatamente** com água. Separe o corpo e o êmbolo da seringa e enxague com água. Sacuda o excesso de água e deixe a seringa desmontada a secar até voltar a montar para a próxima ocasião de administração da dose.

#### **Se tomar mais Orfadin do que deveria**

Se tiver tomado mais deste medicamento do que devia, contacte o seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Orfadin**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se se esqueceu de tomar uma dose, contacte o seu médico ou farmacêutico.

### **Se parar de tomar Orfadin**

Se tiver a impressão de que o medicamento não está a atuar de forma adequada, informe o seu médico. Não mude a dose nem pare o tratamento sem informar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se detetar quaisquer efeitos secundários relacionados com os olhos, fale com o seu médico imediatamente para fazer um exame aos olhos. O tratamento com nitisinona origina níveis mais elevados de tirosina no sangue que podem causar sintomas relacionados com os olhos. Os efeitos secundários relacionados com os olhos frequentemente comunicados (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas) em doentes com tirosinemia hereditária do tipo 1, causados por níveis mais elevados de tirosina, são inflamação nos olhos (conjuntivite), opacidade e inflamação da córnea (ceratite), sensibilidade à luz (fotofobia) e dor ocular. A inflamação da pálpebra (blefarite) é um efeito secundário pouco frequente (pode afetar 1 em 100 pessoas).

Em doentes com AKU, a irritação ocular (queratopatia) e a dor ocular são efeitos secundários muito frequentemente comunicados (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).

### **Outros efeitos secundários comunicados em doentes com tirosinemia hereditária do tipo 1 estão listados a seguir:**

#### Outros efeitos secundários frequentes

- Diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia) e de leucócitos (leucopenia), défice de determinados tipos de leucócitos (granulocitopenia).

#### Outros efeitos secundários pouco frequentes

- aumento do número de leucócitos (leucocitose)
- comichão (prurido), inflamação da pele (dermatite esfoliativa), erupção na pele.

### **Outros efeitos secundários comunicados em doentes com AKU estão listados a seguir:**

#### Outros efeitos secundários frequentes

- bronquite
- pneumonia
- comichão (prurido), erupção na pele

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Orfadin**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem exterior a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na posição vertical.

Após a primeira abertura, este medicamento pode ser conservado durante um período único de 2 meses a uma temperatura não superior a 25°C, após o qual o produto deve ser eliminado.

Não se esqueça de marcar a data no frasco, quando retirar o medicamento do frigorífico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Orfadin**

- A substância ativa é nitisinona. Cada ml contém 4 mg de nitisinona.
- Os outros componentes são hidroxipropilmetilcelulose, glicerol (ver secção 2), polissorbato 80, benzoato de sódio (E211) (ver secção 2), ácido cítrico mono-hidrato, citrato de sódio (ver secção 2), aroma de morango (artificial) e água purificada.

### **Qual o aspeto de Orfadin e conteúdo da embalagem**

A suspensão oral é uma suspensão opaca, branca, ligeiramente mais espessa. Antes de agitar o frasco pode ter o aspeto de uma acumulação sólida no fundo do frasco e de um líquido ligeiramente opalescente.

É fornecido num frasco castanho de 100 ml com um fecho com rosca branco resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 90 ml de suspensão.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador para frasco e três seringas para uso oral.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Suécia

### **Fabricante**

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Celsiusgatan 43

SE-212 14 Malmö

Suécia

Apotek Produktion & Laboratorier AB

Prismavägen 2

SE-141 75 Kungens Kurva

Suécia

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.