

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE
MÉDICAMENT

PrORFADIN

nitisinone

Gélules de 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg
Suspension buvable à 4 mg/ml

Code ATC : A16AX04
Divers produits du tube digestif et le métabolisme

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76
Stockholm, Suède
www.sobi.com

Date de rédaction :

23 mars 2018

Importé et distribué par :
C.R.I.
4 Innovation Drive,
Dundas, Ontario
L9H 7P3, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 207481

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
Toxicologie	21
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	 23

ORFADIN

nitisinone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Gélules de 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Orfadin ne contient aucun ingrédient non médicamenteux cliniquement important. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
Orale	Suspension buvable à 4 mg/ml	Glycérol : Chaque ml contient 500 mg. Sodium : Chaque ml contient 0,7 mg (0,03 mEq). Benzoate de sodium : chaque mL contient 1 mg <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Générales, Hépatique/Biliaire/Pancréatique et Surveillance et essais de laboratoire</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Orfadin est indiqué pour le traitement de patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

Le traitement par la nitisinone doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de HT-1.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques portant sur la nitisinone ne comptent pas de sujets âgés de 65 ans et plus.

Pédiatrie (< 18 ans) : Des études cliniques portant sur la nitisinone ont été menées chez des

patients atteints d'HT-1 âgés de 0 à 21 ans [voir ESSAIS CLINIQUES].

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de ces formulations ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie de produit.
- Les femmes recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter (consulter la section **Femmes qui allaitent**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Générales

Excipients à effet notoire (suspension buvable seulement) :

Glycérol

Il a été signalé que des doses orales de glycérol de 10 grammes ou plus entraînent des maux de tête, des maux d'estomac et des diarrhées. Orfadin suspension buvable contient 500 mg/mL de glycérol. Les patients recevant plus de 20 mL d'Orfadin suspension buvable (10 grammes de glycérol) en dose unique sont exposés à un risque accru d'effets indésirables. Pour les patients ne tolérant pas la suspension buvable, le passage à Orfadin gélules est à envisager.

Sodium

Chaque ml contient 0,7 mg (0,03 mmol) de sodium. Pour les patients ayant une alimentation réduite en sodium le passage à Orfadin gélules peut être envisagé

Benzoate de sodium

Chaque ml d'Orfadin suspension buvable contient 1 mg de benzoate de sodium. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, benzoate de sodium.

Endocrinien et métabolisme

Concentrations plasmatiques élevées de tyrosine

Le traitement avec Orfadin pourrait entraîner une augmentation des niveaux de la tyrosine plasmatique chez les patients atteints d'HT-1. Les patients doivent maintenir un régime alimentaire réduit en tyrosine et en phénylalanine pendant le traitement avec Orfadin. Une réduction insuffisante de l'apport en tyrosine et en phénylalanine pourrait accroître la concentration de tyrosine dans le sang. La concentration plasmatique de tyrosine devrait demeurer inférieure à 500 µmol/L, puisque des taux supérieurs à 500 µmol/L peuvent accroître les risques de signes et de symptômes oculaires.

L'apport alimentaire de tyrosine et de phénylalanine devrait être rapidement réévalué chez les patients atteints d'HT-1 qui suivent un traitement avec Orfadin et qui développent des

concentrations plasmatiques élevées de tyrosine. Des niveaux élevés de tyrosine ne devraient pas être abaissés en diminuant la dose d'Orfadin car ceci pourrait entraîner une détérioration de la condition clinique du patient.

Hématologique

Leucopénie et thrombocytopénie

Des épisodes de leucopénie et de thrombocytopénie ont été observés pendant le traitement avec la nitisinone [voir **EFFETS INDÉSIRABLES**]. Des numérations plaquettaires et leucocytaires devraient être effectuées régulièrement pendant le traitement avec Orfadin [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**].

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il est recommandé d'assurer un suivi à intervalles réguliers des fonctions hépatiques, notamment par l'imagerie hépatique et par des tests en laboratoire qui mesurent la concentration sérique d'alpha-fœtoprotéine [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**]. Une augmentation du taux sérique d'alpha-fœtoprotéine peut indiquer que le traitement n'est pas adéquat. Les patients qui présentent un taux croissant d'alpha-fœtoprotéine ou qui développent des nodules hépatiques devraient toujours être examinés afin de détecter des tumeurs hépatiques malignes.

Benzoate de sodium

Orfadin suspension buvable contient 1 mg de benzoate de sodium par mL. L'augmentation de la bilirubine après sa dissociation de l'albumine, due à l'acide benzoïque et à ses sels, peut exacerber un ictère chez les nouveau-nés prématurés et nés à terme présentant déjà un ictère, et entraîner un ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral). Chez les nouveau-nés prenant Orfadin suspension buvable, la bilirubine devra être mesurée avant le début du traitement et étroitement surveillée ensuite. En cas d'élévation significative des taux plasmatiques de bilirubine, en particulier chez les patients prématurés présentant des facteurs de risque tels qu'une acidose et une albuminémie faible, un traitement à base d'Orfadin gélules doit être envisagé au lieu de la suspension buvable, jusqu'au retour à la normale des taux plasmatiques de bilirubine non conjuguée [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**].

Neurologique

Divers degrés de déficience intellectuelle et de retard de développement ont été observés chez les patients atteints d'HT-1 traités avec la nitisinone. Il n'a pas été établi dans quelle mesure les cas observés sont le résultat de la maladie elle-même, de niveaux élevés de tyrosine, du traitement à la nitisinone ou d'autres facteurs. Les patients traités par la nitisinone dont l'état neurologique change brusquement devraient subir une évaluation clinique en laboratoire, incluant une mesure de la concentration plasmatique de tyrosine.

Ophtalmologique

Des signes et symptômes oculaires, notamment des ulcères cornéens, des opacités cornéennes, des kératites, des conjonctivites, des douleurs oculaires et de la photophobie ont été signalés chez les patients traités avec la nitisinone [voir **EFFETS INDÉSIRABLES**]. Il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique, incluant l'utilisation d'une lampe à fente, avant le début du traitement avec Orfadin. Les patients qui développent de la photophobie, des douleurs oculaires ou des signes d'inflammation comme de la rougeur, de l'enflure ou une sensation de brûlure dans les yeux durant le traitement avec Orfadin devraient subir un nouvel examen au moyen d'une lampe à fente et faire analyser immédiatement leur concentration plasmatique de tyrosine [voir **EFFETS INDÉSIRABLES**].

Populations particulières

Femmes enceintes :

Orfadin devrait être utilisé pendant la grossesse seulement lorsque les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

Il n'existe pas d'études sur l'utilisation de la nitisinone chez les femmes enceintes. Des études réalisées chez des animaux ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction (voir **TOXICOLOGIE**).

Dans quelques cas de femmes atteintes d'HT-1 qui sont devenues enceintes tout en prenant la nitisinone et qui ont poursuivi leur traitement pendant la grossesse, la nitisinone a traversé la barrière placentaire et était présente dans le sang de cordon à des niveaux comparables à la concentration de nitisinone dans le sang de la mère. La concentration plasmatique de tyrosine des nouveau-nés était élevée à la naissance, mais a ensuite diminué progressivement.

Femmes qui allaitent :

En raison du risque d'effets indésirables que pose la nitisinone aux nourrissons, les mères prenant Orfadin ne devraient pas allaiter [voir **CONTRE-INDICATIONS**].

On ignore si la nitisinone se retrouve dans le lait maternel. Les données suggèrent que la nitisinone passe dans le lait maternel des rates, en raison des signalements de toxicité oculaire et du poids corporel inférieur des rats allaités à qui l'on n'avait pas administré de nitisinone directement [voir **TOXICOLOGIE**].

Pédiatrie :

Des patients âgés de 0 à 21,7 ans atteints d'HT-1 ont reçu un traitement avec la nitisinone [voir **ESSAIS CLINIQUES**]. Il est recommandé d'assurer le suivi des concentrations de succinylacétone dans le sang et l'urine des enfants afin d'assurer un contrôle adéquat [voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**]. On devrait faire appel à un nutritionniste qualifié à travailler avec des enfants qui présentent des erreurs innées du métabolisme afin d'élaborer un plan nutritionnel faible en protéines restreint en tyrosine et en phénylalanine.

Gériatrie :

Les études cliniques portant sur la nitisinone ne comptent pas de sujets âgés de 65 ans et plus et aucune étude pharmacocinétique n'a été menée sur des patients gériatriques. Généralement, la

posologie pour les patients gériatriques devrait être déterminée avec prudence en raison de la plus grande fréquence d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence de maladies ou de traitements concomitants au sein de cette population de patients.

Surveillance et essais de laboratoire

Il est recommandé d'effectuer des visites de surveillance au moins tous les 6 mois, avec des intervalles plus rapprochés si des effets indésirables sont observés.

Succinylacétone, 5-ALA et PBG-synthase érythrocytaire

Surveiller la concentration plasmatique et/ou urinaire de succinylacétone et ajuster la dose d'Orfadin au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une surveillance plus étroite, notamment de la concentration plasmatique et urinaire du succinylacétone, de la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (ALA) et de l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire est recommandée, particulièrement au début du traitement, après le passage d'une administration biquotidienne à une administration quotidienne unique et lorsque la condition du patient se détériore.

Niveaux plasmatiques de tyrosine

Chez les patients atteints d'HT-1 qui suivent un traitement avec Orfadin, la concentration plasmatique de tyrosine devrait faire l'objet d'un suivi régulier et demeurer inférieure à 500 µmol/L. Si le taux plasmatique de tyrosine est supérieur à 500 µmol/L, un régime alimentaire à teneur encore plus faible en tyrosine et en phénylalanine devra être initié.

Surveillance de la fonction hépatique

La fonction hépatique et la concentration sérique d'alpha-foetoprotéine et l'imagerie hépatique devraient faire l'objet d'un suivi régulier chez tous les patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Chez les nouveau-nés prenant Orfadin suspension buvable, la bilirubine doit être mesurée avant le début du traitement et étroitement surveillé ensuite. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique**)

Numérations plaquettaires et leucocytaires

Des numérations plaquettaires et leucocytaires devraient être effectuées régulièrement pendant le traitement avec Orfadin

Ophtalmologique

Une évaluation ophtalmologique incluant un examen à la lampe à fente devrait être effectuée avant le début du traitement avec Orfadin et si des symptômes oculaires se développent pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La nitisinone a été étudiée dans une étude multinationale ouverte et non contrôlée. Les effets indésirables rapportés le plus couramment dans l'étude étaient la thrombocytopénie, la leucopénie, la granulocytopénie, des conjonctivites, des opacités cornéennes, des kératites et de la photophobie. Aucun patient n'a interrompu le traitement à cause des effets indésirables.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'analyse principale de l'étude ouverte et non contrôlée portait sur 207 patients atteints d'HT-1 âgés de 0 à 21,7 ans au moment de leur admission à l'étude (âge médian de 9 mois), avec une durée médiane de traitement de 22,2 mois. La dose initiale de nitisinone variait entre 0,6 et 1 mg/kg/jour et a été augmentée à 2 mg/kg/jour chez certains patients en fonction de leur poids ainsi que de marqueurs enzymatiques et biochimiques [voir **ESSAIS CLINIQUES**].

Les effets indésirables les plus courants signalés au cours de l'essai clinique sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables courants (≥ 1 %) signalés au cours d'un essai ouvert non contrôlé

	Nitisinone n = 207 (%)
Troubles oculaires	
Conjonctivite	2
Opacité cornéenne	2
Kératite	2
Photophobie	2
Blépharite	1
Douleur oculaire	1
<u>Troubles du sang et du système lymphatique</u>	
Thrombocytopénie	3
Leucopénie	3
Granulocytopénie	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Prurit	1
Dermatite exfoliative	1
Éruption maculopapuleuse	1
Analyses	
Taux élevés de tyrosine	>10

Les effets indésirables les plus graves signalés durant le traitement avec la nitisinone étaient la thrombocytopénie, la leucopénie et des affections de la vision et du système oculaire associées à des concentrations élevées de tyrosine [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Quatorze patients ont présenté des événements oculaires/visuels. La durée des symptômes variait de 5 jours à 2 ans. Six patients ont souffert de thrombocytopénie et trois d'entre eux ont présenté des numérations plaquettaires de 30 000/ μ L ou moins. Chez 4 patients atteints de thrombocytopénie, les numérations plaquettaires sont progressivement revenues à la normale (jusqu'à 47 jours) sans que des changements ne soient apportés à la dose de nitisinone. Aucun patient n'a développé d'infection ou d'hémorragie causée par les épisodes de leucopénie et de thrombocytopénie.

Les patients atteints d'HT-1 sont plus à risque de développer des crises porphyriques, des néoplasmes hépatiques et une insuffisance hépatique nécessitant une greffe du foie. Ces complications résultant de l'HT-1 ont été observées chez les patients traités avec la nitisinone pour une durée médiane de 22 mois au cours de l'essai clinique (13 % ont nécessité une greffe du foie, 7 % ont souffert d'insuffisance hépatique, 5 % de néoplasmes hépatiques malins, 3 % de néoplasmes hépatiques bénins et 1 % de porphyrie).

Effets indésirables du médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques (<1 %)

Les effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients dans l'étude ouverte et non contrôlée (N=207), incluaient :

Troubles cardiaques : Cyanose

Troubles endocriniens : Hypoglycémie

Troubles gastro-intestinaux : Douleurs abdominales, diarrhée, énanthème, hémorragies gastro-intestinales, méléna

Troubles généraux et conditions au site d'administration : Mort

Troubles hépatobiliaires : Hausse du taux d'enzymes hépatiques, élargissement du foie

Infections et infestations : Septicémie

Néoplasmes bénins, malins et indéterminés (incluant kystes and polypes) : Tumeur cérébrale

Troubles du système nerveux : Convulsions, encéphalopathie, hyperkinésie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchite

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Augmentations de tyrosine plasmatique

Des niveaux élevés de tyrosine ont été associés à des troubles oculaires et des lésions hyperkératosiques de la peau, par conséquent, les niveaux doivent être suivis avec soin et le régime limitant l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine ajusté lorsque nécessaire [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**].

Thrombocytopénie et leucopénie

Des numérations plaquettaires et leucocytaires devraient être effectuées régulièrement pendant le traitement [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**].

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation**Troubles du système nerveux :**

Des cas de déficience intellectuelle et de retard de développement ont été signalés chez les patients atteints d'HT-1 traités avec la nitisinone. Il n'est pas certain que ces cas puissent être liés à une exposition à la nitisinone, à des concentrations plasmatiques élevées de tyrosine, à de faibles concentrations de phénylalanine, à une maladie hépatique aiguë chez les enfants en bas âge ou à un effet intrinsèque du HT-1 [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

Aucune étude formelle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec la nitisinone.

La nitisinone est un substrat du CYP3A4 *in vitro*, par conséquent, un ajustement posologique peut être nécessaire lorsque la nitisinone est co-administrée avec des inhibiteurs (par exemple, kétoconazole) ou des activateurs (par exemple, rifampine) de cette enzyme. Sur la base des études *in vitro*, il n'est pas anticipé que la nitisinone inhibe CYP 1A2, 2C19 ou 3A4.

Sur la base des études *in vitro*, la nitisinone peut potentiellement inhiber le CYP2C9. La prudence est recommandée lorsque Orfadin est co-administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2C9 (par exemple, la warfarine) et un suivi additionnel peut être nécessaire compte tenu de la possibilité d'une exposition systémique accrue à ces médicaments qui sont des substrats du CYP2C9. Le risque dépend du substrat particulier du 2C9 et de son profil d'effets indésirables.

Le potentiel de la nitisinone à inhiber le CYP2D6 et CYP2E1 à la dose recommandée est inconnu à cause des données limitées chez l'humain. La prudence est recommandée lorsque Orfadin est co-administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 et le CYP2E1 compte tenu de la possibilité d'une exposition systémique accrue à ces médicaments.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre Orfadin en gélules et des aliments n'a été identifiée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**). Toutefois, dans le cadre des études cliniques, la nitisinone a généralement été administrée avec de la nourriture. Que le traitement avec Orfadin en gélules ait été initié avec ou sans nourriture, il est recommandé de poursuivre la

même pratique.

L'alimentation n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la nitisinone sous forme de suspension buvable. Cependant, la prise du médicament avec de la nourriture réduit la vitesse d'absorption et les fluctuations de concentrations sériques pendant un intervalle de prise. Par conséquent, il est recommandé de prendre la suspension buvable avec de la nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement de la HT-1 avec Orfadin doit être initié aussitôt que possible pour prolonger la survie globale et éviter les complications telles qu'une insuffisance hépatique, un cancer du foie ou une maladie rénale.

L'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine doit être restreint durant le traitement avec Orfadin. On devrait faire appel à un nutritionniste qualifié à travailler avec des patients qui présentent des erreurs innées du métabolisme afin d'élaborer un plan nutritionnel faible en protéines restreint en tyrosine et en phénylalanine.

Posologie recommandée et modification posologique

Une biodisponibilité comparable de la nitisonone a été démontrée entre Orfadin en gélules dures et Orfadin en suspension buvable. Le changement d'une formule d'Orfadin à une autre peut être effectué à la même dose quotidienne totale.

La dose quotidienne initiale recommandée d'Orfadin dans la population pédiatrique et adulte est de 1 mg/kg de poids corporel, divisée en deux doses administrées par voie orale. La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient.

Chez les patients dont les concentrations plasmatiques ou urinaires de succinylacétone (SA) sont toujours détectables dans un délai d'un mois après le début du traitement avec Orfadin, la posologie devrait être augmentée à 1,5 mg/kg/jour, divisée en deux doses. Une dose maximale de 2 mg/kg/jour peut être requise suite à l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Si la réponse biochimique est satisfaisante, la dose d'Orfadin devrait être ajustée en fonction de la prise de poids des patients.

Chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 20 kg et dont les concentrations plasmatiques et urinaires de succinylacétone ne sont pas détectables après un minimum de 4

semaines avec une posologie biquotidienne stable d'Orfadin, la dose quotidienne totale d'Orfadin peut être administrée une fois par jour (c'est-à-dire. 1 à 2 mg/kg une fois par jour).

Une surveillance plus étroite de tous les paramètres biochimiques disponibles, incluant la concentration plasmatique et urinaire du succinylacétone, la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (5-ALA) et l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire est recommandée dans les conditions suivantes :

- Au début du traitement ;
- Après le passage d'une administration biquotidienne à une administration quotidienne ; ou
- En cas de détérioration de l'état clinique du patient.

(voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**).

Administration

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité des gélules d'Orfadin. Cependant, dans le cadre des études cliniques, la nitisinone a généralement été administrée avec de la nourriture. Si au début du traitement la nitisinone a été administrée avec de la nourriture, il est recommandé de poursuivre la même pratique.

L'alimentation n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la nitisinone sous forme de suspension buvable. Cependant, la prise du médicament avec de la nourriture réduit la vitesse d'absorption et les fluctuations de concentrations sériques pendant un intervalle de prise. Par conséquent, il est recommandé de prendre la suspension buvable avec de la nourriture.

Dans le cas des patients présentant une intolérance pour la suspension buvable, les gélules peuvent être ouvertes pour suspendre le contenu dans une petite quantité d'eau ou de préparation pour nourrissons immédiatement avant l'administration.

Préparation de la suspension buvable

Le flacon de suspension buvable sera distribué avec une seringue pour administration orale de taille appropriée et un adaptateur pour le flacon, qui seront fournis par un pharmacien ou un professionnel de la santé.

Comment préparer un flacon lorsque l'adaptateur n'est pas fixé au goulot

- Conservez le flacon au réfrigérateur avant son premier usage.
- Sortez le flacon du réfrigérateur et inscrivez sur l'étiquette du flacon la « Date d'expiration » correspondant à 60 jours après sa sortie du réfrigérateur.
- Laissez le flacon atteindre la température ambiante (30 à 60 minutes).
- Secouez vigoureusement le flacon pendant au moins 20 secondes, jusqu'à ce que le dépôt solide au fond du flacon soit complètement resuspendu. Vérifiez l'absence de particules résiduelles au fond du flacon. De la mousse se formera dans le flacon.
- Enfoncez fermement l'adaptateur dans le goulot du flacon.

Comment préparer un flacon lorsque l'adaptateur est fixé au goulot

- Secouez vigoureusement le flacon pendant au moins 5 secondes. Vérifiez l'absence de

particules résiduelles au fond du flacon. De la mousse se formera dans le flacon.

Comment mesurer et administrer la dose

Une fois l'adaptateur fixé au flacon :

1. Utilisez la seringue pour administration orale pour mesurer la dose.
2. Maintenez le flacon en position verticale et insérez le piston de la seringue dans l'adaptateur.
3. Retournez le flacon la tête en bas avec précaution en laissant la seringue en place. Attendez que la mousse ait migrée au haut du flacon.
4. Tirez sur le piston de la seringue pour aspirer la dose.
5. Laissez la seringue dans l'adaptateur et remettez le flacon à l'endroit.
6. Retirez la seringue de l'adaptateur en la faisant tourner légèrement pour la sortir du flacon.
7. Administrez la dose dans la bouche du patient.
8. Ne retirez pas l'adaptateur du flacon.
9. Conservez le flacon à une température ambiante ne dépassant pas 25°C.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

L'ingestion accidentelle de nitisinone par un individu suivant un régime alimentaire normal, sans restriction en tyrosine et en phénylalanine, provoque une augmentation du taux de tyrosine. Des taux élevés en tyrosine ont des effets toxiques sur les yeux, la peau et le système nerveux [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine devrait limiter la toxicité de ce type de tyrosinémie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme située en amont de la fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) dans la voie catabolique de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine chez les patients atteints de HT-1, la nitisinone empêche l'accumulation des produits intermédiaires cataboliques, soient le maleylacétoacétate et le fumarylacétoacétate. Chez les patients atteints de HT-1, ces produits intermédiaires cataboliques sont convertis en deux métabolites toxiques, soient la succinylacétone et le succinylacétoacétate, qui sont responsables de la toxicité hépatique et rénale observée. La succinylacétone peut inhiber la voie de synthèse des porphyrines et entraîner une accumulation de 5-aminolévulinate, une neurotoxine qui cause les crises porphyriques caractéristiques de l'HT-1.

La nitisinone inhibe le catabolisme de l'acide aminé tyrosine et peut entraîner des concentrations plasmatiques élevées de tyrosine. Par conséquent, lors du traitement avec la nitisinone, il est nécessaire de limiter l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine afin de prévenir la

toxicité associée à des taux plasmatiques élevés de tyrosine [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Pharmacocinétique

Patients atteints d'HT-1

Aucune étude pharmacocinétique sur la nitisinone n'a été menée sur des enfants ou des patients atteints d'HT-1. Il existe des résultats pharmacocinétiques sur des patients atteints d'HT-1 tirés d'études de cas sur sept patients, principalement des enfants, qui traitent des trois premières doses et de la période qui suit l'interruption du traitement. Au début du traitement, les concentrations plasmatiques de nitisinone étaient similaires chez les patients dont les tranches d'âges se situaient entre < 6 mois et 6 à 24 mois et elles étaient plus élevées chez les patients âgés de plus de 24 mois. La concentration plasmatique de nitisinone a augmenté sur une période de 3 ans, puis elle s'est stabilisée. On a constaté que sa demi-vie terminale était de 25 heures chez les patients âgés de 2 à 6 ans et d'environ 21 heures chez un patient de 21 ans atteint d'HT-1. On a observé une demi-vie plus courte chez les patients atteints d'HT-1 que celle observée chez des hommes adultes en bonne santé (environ 54 heures). Le volume de distribution du patient âgé de 21 ans atteint d'HT-1 était inférieur ($V_d=0,07$ L/kg) à celui des trois enfants âgés entre 2 mois et 2,25 ans ($V_d=0,3$ L/kg).

Adultes en bonne santé

La pharmacocinétique d'une dose unique de nitisinone chez dix hommes en bonne santé âgés de 19 à 39 ans (âge médian de 32 ans) qui se sont portés volontaires a été examinée. La nitisinone a été administrée sous forme de gélule et de liquide à des doses de 1 mg/kg de poids corporel. Le délai médian avant d'atteindre le taux plasmatique maximum était de 3 heures pour les gélules et de 15 minutes pour la forme liquide. La demi-vie plasmatique moyenne de la nitisinone chez les volontaires de sexe masculin en bonne santé était de 54 heures.

Absorption

Chez des volontaires sains à jeun ayant reçu une dose unique de nitisinone, les concentrations sériques maximales sont atteintes environ 3,5 heures après la prise du médicament.

Distribution

Le taux de liaison *in vitro* de la nitisinone aux protéines plasmatiques humaines était supérieur à 95 % à une concentration de 50 micromolaires. Il a été observé que la nitisinone traverse la barrière placentaire et est présente dans le sang de cordon des nouveau-nés à des niveaux comparables à la concentration de nitisinone dans le sang de la mère.

Métabolisme

Les études *in vitro* ont démontré que la nitisinone est relativement stable dans les microsomes hépatiques humains avec un métabolisme mineur, possiblement par l'intermédiaire du CYP3A4. La nitisinone a montré une activité inhibitrice modérée sur le CYP2C9 ($CI_{50}=46$ µM), une faible inhibition de CYP2D6 et de CYP2E1 ($CI_{50} > 100$ µM dans les deux cas) et n'a pas inhibé l'activité des CYP1A2, CYP2C19 ou CYP3A4 hépatiques humains [voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**].

Excrétion

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur 207 patients atteints de HT-1. La clairance était de 0,0956 L/kg de poids corporel par jour et la demi-vie était de 52,1 heures. Le mécanisme d'élimination semble être via une hydroxylation suivie de l'excrétion dans l'urine et les selles.

Populations particulières et états pathologiques**Pédiatrie**

Des patients pédiatriques atteints d'HT-1 âgés de 0 à 17 ans ont été traités avec la nitisinone [voir **ESSAIS CLINIQUES**]. La recommandation de dose en mg/kg de poids corporel est identique pour les enfants et les adultes. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de diviser la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients. Le suivi des niveaux sanguins et urinaires de succinylacétone est recommandé chez les enfants afin d'assurer un contrôle adéquat [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**]. Un nutritionniste qualifié à travailler avec des enfants qui présentent des erreurs innées du métabolisme devrait être consulté afin d'élaborer un plan nutritionnel faible en protéines restreint en tyrosine et en phénylalanine (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Gériatrie

Les études et l'usage cliniques de la nitisinone n'incluaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer si leur réponse est différente des sujets plus jeunes. Aucune étude pharmacocinétique portant sur la nitisinone n'a été effectuée chez des sujets gériatriques. De façon générale, la détermination de la posologie chez une personne âgée devrait être faite avec prudence, en débutant habituellement au bas de l'échelle posologique, en raison de la plus grande fréquence d'insuffisances hépatiques, rénales et cardiaques et des maladies concomitantes ou l'utilisation d'autres médicaments dans cette population (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Sexe

Aucune étude n'a été menée sur l'influence du sexe sur la pharmacocinétique de la nitisinone.

Race

Aucune étude n'a été menée sur l'influence de la race sur la pharmacocinétique de la nitisinone.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'y a aucune recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées ou les patients qui ont une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il n'y a aucune recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées ou les patients qui ont une insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique

L'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de la nitisinone est inconnue.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Gélules :

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pendant la durée de conservation d'Orfadin, le patient peut conserver les gélules pour une période maximale de 2 mois à une température ne dépassant pas 25 °C; passé cette limite, le produit doit être jeté.

Suspension buvable :

Conserver debout au réfrigérateur (entre 2°C et 8° C) avant son premier usage. Ne pas congeler.

Après l'avoir ouvert pour la première fois, conserver le produit à une température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant 60 jours. Après ce délai, la portion non utilisée doit être jetée. La date d'expiration doit être notée sur le flacon.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune exigence particulière pour la manipulation d'Orfadin.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gélules :

Gélatine dure de couleur blanche opaque (6 × 16 mm) en deux parties portant l'inscription « NTBC 2mg », « NTBC 5mg », « NTBC 10mg » ou « NTBC 20 mg » en noir sur le corps de la gélule. Les gélules contiennent une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

Contenu de la gélule : amidon pré-gélatinisé (maïs)

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171)

Encre d'impression : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol et gommes laques

Les gélules sont vendues dans un flacon en polyéthylène de haute densité, muni d'un capuchon inviolable en polyéthylène de faible densité, et contenant 60 gélules.- Chaque flacon est emballé dans une boîte.

Suspension buvable :

Suspension blanche, opaque et légèrement épaisse. 1 ml contient 4 mg de nitisinone. La suspension est fournie dans un flacon marron de 100 ml (verre de type III) avec un bouchon à vis blanc de sécurité enfant et un sceau d'invulnérabilité. Chaque flacon contient 90 ml de suspension.

Substances inactives : hypromellose, glycérol, polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique monohydraté, citrate trisodique dihydraté, arôme de fraise (artificiel) et eau purifiée.

Glycérol :

Chaque ml contient 500 mg.

Sodium :

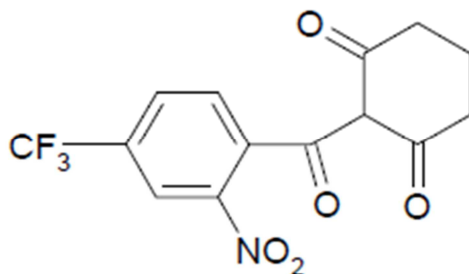
Chaque ml contient 0,7 mg (0,03 mEq).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun	nitisinone
Nom chimique :	1,3-Cyclohexanedione, 2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]-
Forme moléculaire :	$C_{14}H_{10}F_3NO_5$
Masse moléculaire :	329,228 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : La nitisinone se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche à blanc jaunâtre. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium 2M et dans le méthanol et légèrement soluble dans l'alcool.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de la nitisinone ont été analysées dans une étude internationale ouverte et non contrôlée, comme indiqué dans le Tableau 2.

L'étude était ouverte pour tous les patients atteints d'HT-1, quel que soit le type clinique, l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou la nationalité. Le seul critère d'exclusion était un antécédent de transplantation du foie.

La durée médiane du traitement était de 3,3 ans et la durée maximale était de 9,1 ans. La plupart des patients (229 sur 291, 79 %) ont reçu un traitement par la nitisinone pendant au moins 1 an.

Tableau 2 - Résumé de l'essai clinique ouvert pour les patients atteints d'HT-1

Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude ouverte, multicentrique, internationale et non contrôlée	Oral, deux fois par jour. Dose initiale quotidienne : Entre 0,2 mg/kg et 1 mg, suivi d'un ajustement individuel. La durée médiane du traitement est de 3,3 ans.	291	2,07 (0,00, 21,68)	162 hommes (56 %) 129 femmes (44 %)

N = le nombre de sujets inscrits à cette étude

Résultats de l'étude

Les probabilités de survie déterminées après 2, 4 et 6 ans de traitement par la nitisinone sont résumées dans le tableau 3 et après 1 et 2 ans de traitement avec seulement une restriction alimentaire, dans le tableau 4.

Tableau 3 - Probabilités de survie, Patients atteints d'HT-1 traités avec nitisinone

	Patients traités avec nitisinone, étude ouverte (N=250) ¹		
	Probabilités de survie		
Âge au début du traitement	2 ans	4 ans	6 ans
≤ 2 mois	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mois	93 %	93 %	93 %
> 6 mois	96 %	95 %	95 %
Global	94 %	94 %	94 %

N = le nombre de patients inscrits à cette étude

¹Les patients qui ont commencé le traitement avec la dose recommandée de 1 mg/kg

Tableau 4 - Probabilités de survie, Patients atteints d'HT-1 avec restrictions alimentaires

	Contrôles historiques (restriction alimentaire uniquement) ¹	
	Probabilités de survie	
Âge au début des symptômes	1 an	2 ans
< 2 mois	38 %	29 %
2 à 6 mois	74 %	74 %
> 6 mois	96 %	96 %

¹van Spronsen *et al.* (1994).

Le traitement par la nitisinone a réduit le risque de développer un carcinome hépatocellulaire, comparativement aux données du groupe témoin historique traité uniquement par une restriction alimentaire. De plus, un traitement précoce a réduit davantage le risque de développer un carcinome hépatocellulaire.

Une étude visant à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'une administration quotidienne unique comparée à une administration biquotidienne a été réalisée chez 19 patients présentant une HT-1. Tous les patients de l'étude recevaient une dose quotidienne stable d'Orfadin (0,4 – 1,6 mg/kg/jour) dans les deux schémas posologiques de l'étude. Après au moins 4 semaines d'administration biquotidienne d'Orfadin, les concentrations urinaires et/ou sanguines de succinylacétone étaient inférieures à la limite de détermination. Les patients sont alors passés à une dose quotidienne unique avec la même posologie quotidienne totale d'Orfadin et les concentrations sanguines et/ou urinaires de succinylacétone n'étaient toujours pas détectables dans un délai minimum de 4 semaines après le début du traitement avec une dose quotidienne unique d'Orfadin. Les données concernant les patients dont le poids corporel était < 20 kg et recevant une dose quotidienne unique étaient limitées.

Études comparatives de biodisponibilité

La biodisponibilité de la nitisinone lors de l'administration d'Orfadin en suspension buvable et d'Orfadin en gélules a été comparée lors d'une étude à répartition aléatoire et croisée par trois permutations menée auprès de 12 volontaires en bonne santé. Chaque sujet a reçu des doses orales uniques de 30 mg d'Orfadin sous forme de suspension (à jeun et avec nourriture) ou de gélules de gélatine dures (à jeun uniquement), avec une période de sevrage de deux semaines entre chaque dose (Tableau 5).

Tableau 5 - Données pharmacocinétiques d'Orfadin en suspension buvable 4 mg/mL et d'Orfadin en gélules 10 mg

<p style="text-align: center;">Nitisinone (1 x 30 mg) Dérivé de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Orfadin Suspension buvable (à jeun)	Orfadin Gélules (à jeun)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de Confiance à 90%
ASC _{72h} (µM·h)	346 350 (17)	403 406 (13)	85,8	81 - 91
ASC _{Inf} (µM·h)	559 565 (15)	633 645 (20)	88,0	82 - 94
C _{MAX} (nM)	9741 10114 (34)	10213 10471 (26)	95,4	85 - 107
T _{MAX} (h)	0,38 (0,25 – 4,00)	3,50 (0,75 – 8,00)	-	-
T _{1/2} ** (h)	51,4 (16)	49,1 (26)		

*Exprimé comme médiane (fourchette) uniquement

****Exprimé comme moyenne arithmétique (CV%) uniquement**

Résultats des études: La biodisponibilité comparable de la nitisinone a été démontrée entre les deux formulations d'Orfadin. Le rapport moyen (suspension/gélule) des valeurs de C_{\max} et les intervalles de confiance à 90% du rapport moyen d' ASC_{72h} étaient dans les limites d'acceptation de 80 - 125,0). Lorsque les deux formulations étaient administrées à des sujets à jeun, la suspension était absorbée plus rapidement que la gélule, se traduisant par des valeurs médianes de T_{\max} de 0,38 heures et 3,50 heures, respectivement. Lorsqu'ils étaient administrés avec de la nourriture, l'absorption de la suspension était retardée, avec une valeur médiane de T_{\max} de 8,00 heures.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données pharmacodynamiques chez les patients atteints d'HT-1

La succinylacétone urinaire a été mesurée chez 186 patients et chez tous les patients, les niveaux ont diminué à moins de 1 mmol/mol de créatinine, avec un temps médian de normalisation de 0,3 mois. La succinylacétone plasmatique a été mesurée chez 172 patients. Chez 150 de ces patients (87 %), les niveaux ont diminué à moins de 0,1 $\mu\text{mol/L}$ avec un temps médian de normalisation de 3,9 mois.

Données pharmacocinétiques

Chez 10 hommes volontaires en bonne santé, après la prise d'une dose unique de gélules d'Orfadin (1 mg/kg de poids corporel), la demi-vie terminale (médiane) de la nitisinone dans le plasma était de 54 heures (de 39 à 86 heures). Dans le cadre d'une autre étude, la demi-vie terminale observée était de 25,3 heures chez les enfants atteints d'HT-1. Le mécanisme d'élimination semble être via une hydroxylation suivie de l'excrétion dans l'urine et les selles.

Lors d'une étude portant sur les gélules de nitisinone menée sur 46 adultes en bonne santé, la demi-vie terminale était de 63,70 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité à dose unique et doses multiples

La toxicité orale aiguë de la nitisinone était faible avec une dose létale médiane chez la souris de 600 mg/kg chez les mâles et de 800 mg/kg chez les femelles et entre 100-1000 mg/kg chez les rats. Des études limitées à doses multiples ont été menées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe. Chez le rat et le chien, de la toxicité oculaire (kératites, inclusions cornéennes) a été observée à des doses comparables à l'exposition humaine.

Cancérogénicité et mutagénicité

La nitisinone n'était pas génotoxique dans le test de Ames et le test *in vivo* de synthèse d'ADN imprévue (UDS) dans le foie de souris. La nitisinone était mutagène dans le test de mutation directe de cellules de lymphome (L5178Y / $TK^{+/-}$) chez la souris et dans un test *in vivo* de micronoyau de moelle osseuse de souris.

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été effectuée afin d'évaluer le potentiel

cancérogène de la nitisinone. Lors d'une étude de carcinogenèse d'une durée de 26 semaines menée chez des souris transgéniques (TgrasH2), la nitisinone n'a présenté aucun effet néoplasique ou hyperplasique.

Toxicité reproductive et développementale

Dans une étude chez des rats ayant reçu des doses toxiques pour la mère de 50 mg/kg/jour (4 fois la dose clinique maximale en fonction de la surface corporelle), une augmentation des mortinaissances et une réduction des naissances vivantes, du poids à la naissance et de la survie ont été observées, ainsi qu'une augmentation du taux d'anomalies squelettiques.

Chez les souris et les lapins, de l'embryotoxicité (diminution du poids fœtal, augmentation des décès précoces intra-utérins et une augmentation des pertes post-implantation) et des anomalies fœtales (anomalies squelettiques chez les deux espèces et hernie ombilicale, gastroschisis, et anomalies pulmonaires chez les lapins) ont été observées à des doses orales de nitisinone de 5 mg/kg/jour (inférieure à la dose clinique maximale en fonction de la surface corporelle), après l'administration pendant l'organogenèse.

Chez la souris, le traitement maternel à des doses orales de 5 mg/kg/jour (moins que la dose clinique maximale en fonction de la surface corporelle) pendant l'organogenèse jusqu'au sevrage a été associé à une survie réduite des petits, un gain de poids réduit et des retards de développement.

Chez les rats, l'exposition à la nitisinone de ratons, sans exposition préalable au médicament, par le lait des mères traitées ayant reçu 100 mg/kg/jour par voie orale (9 fois la dose clinique maximale en fonction de la surface corporelle) a été associée à un poids réduit des petits et au développement d'opacités cornéennes.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**Orfadin
gélules de nitisinone
suspension buvable de nitisinone**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Orfadin et à chaque renouvellement de prescription. Les renseignements présentés ici représentent un résumé et ne couvrent pas tout sur ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Orfadin.

Pourquoi Orfadin est-il utilisé?

Orfadin est utilisé pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en plus d'un régime alimentaire à faibles teneurs en tyrosine et en phénylalanine.

Comment Orfadin agit-il?

Orfadin arrête l'accumulation des substances toxiques qui causent les problèmes sévères aux reins et au foie chez les patients atteints d'HT-1. De cette façon, il prévient aussi les crises porphyriques (crises aiguës de symptômes neurologiques qui peuvent être mortelles) associées à l'HT-1.

Quels sont les ingrédients d'Orfadin?

Ingrédients médicinaux : nitisinone

Gélules :

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, gélatine, amidon prégélatinisé (maïs), propylène glycol, gommes-laques et dioxyde de titane.

Suspension buvable :

Substances inactives : acide citrique monohydraté, glycérol, hypromellose, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium, arôme de fraise (artificiel), citrate trisodique dihydraté.

Orfadin est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Gélules : 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg

Suspension orale de 4 mg/ml

Ne prenez pas Orfadin si vous :

- êtes allergique à la nitisinone ou à l'un des autres ingrédients.
- allaitez. N'allaites pas lorsque vous prenez Orfadin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Orfadin ou de l'administrer à votre enfant, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse.
- une HT-1 a été diagnostiquée chez votre nouveau-né ou bébé prématuré et qu'il présente un jaunissement des yeux et/ou de la peau (ictère)
- vous suivez un régime à faible teneur en sel.

Autres mises en garde à connaître :

Pendant le traitement par Orfadin, des analyses de sang seront effectuées afin que votre professionnel de la santé puisse vérifier que le traitement fonctionne et que la dose est adéquate. Votre professionnel de la santé vérifiera également la présence d'effets secondaires pouvant être causés par le traitement. Votre professionnel de la santé doit réaliser une surveillance au moins tous les 6 mois.

Changements alimentaires

La prise d'Orfadin peut causer des niveaux élevés de tyrosine dans votre sang. Cela peut entraîner de graves effets secondaires tels que **des problèmes oculaires**. En conséquence, lorsque vous prenez Orfadin, vous devez limiter la quantité de tyrosine et de phénylalanine dans votre alimentation. Consultez votre professionnel de la santé sur les aliments qui peuvent être consommés sans danger et quels aliments doivent être évités.

Problèmes oculaires

Votre professionnel de la santé va vérifier vos yeux avant de commencer le traitement avec Orfadin. Si vous développez des problèmes oculaires en prenant Orfadin, y compris de la sensibilité à la lumière, des douleurs oculaires, une rougeur, une enflure ou une sensation de brûlure, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, ou produits alternatifs.

Comment prendre Orfadin :

- Par voie orale.
- Orfadin en **gélules** peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, les gélules doivent toujours être prises de la même façon. Par conséquent, si vous commencez à prendre Orfadin en gélules avec de la nourriture, vous devez toujours les prendre avec de la nourriture.
- Il est recommandé de prendre Orfadin en **suspension buvable** avec de la nourriture.
- Dans le cas des patients qui ne peuvent pas prendre la suspension buvable, il est possible d'ouvrir les gélules d'Orfadin et de mélanger le contenu dans une petite quantité d'eau ou de préparation pour nourrissons tout de suite avant l'utilisation.

Préparation de la suspension buvable

- Vous recevrez:
 - 1 flacon d'Orfadin en suspension buvable
 - 1 seringue pour administration orale

- 1 adaptateur (fixé ou non au flacon d'Orfadin en suspension buvable au moment de la livraison)

Utiliser la seringue fournie avec votre flacon d'Orfadin en suspension buvable pour mesurer la dose correctement. Consultez votre professionnel de la santé ou un pharmacien si vous avez des questions au sujet de l'utilisation de la seringue pour administration orale ou si vous perdez la seringue pour administration orale.

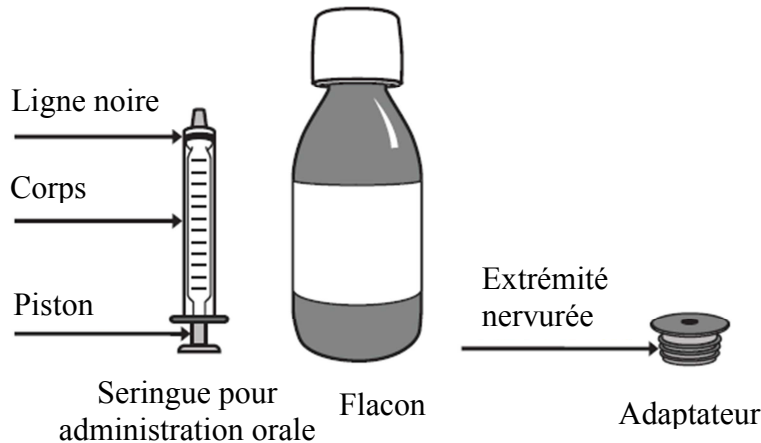


Figure A

Si l'adaptateur **n'est pas** fixé au goulot de votre flacon d'Orfadin en suspension buvable lorsque vous le recevez, suivez les instructions à la section **“Comment préparer Orfadin en suspension buvable si l'adaptateur n'est pas fixé au flacon.”**

Si l'adaptateur **est** fixé au goulot de votre flacon d'Orfadin en suspension buvable lorsque vous le recevez, suivez les instructions à la section **“Comment préparer une dose d'Orfadin en suspension buvable si l'adaptateur est fixé au flacon.”**

Comment préparer Orfadin en suspension buvable si l'adaptateur n'est pas fixé au flacon:

1. Conservez Orfadin en suspension buvable au réfrigérateur jusqu'à la première utilisation.
2. Sortez le flacon d'Orfadin en suspension buvable du réfrigérateur 30 à 60 minutes avant de l'utiliser, afin de lui permettre d'atteindre la température ambiante. Orfadin en suspension buvable doit être éliminé (jeté) 60 jours après l'avoir sorti du réfrigérateur et avoir inséré l'adaptateur dans le flacon. Veuillez noter la date d'expiration sur le flacon.

3. Secouez vigoureusement le flacon pendant **au moins 20 secondes**, jusqu'à ce que le depot solid au fond du flacon soit complètement resuspendu (Figure B). Vérifiez l'absence de particules résiduelles au fond du flacon. De la mousse se formera dans le flacon.



Figure B

4. Retirez le bouchon à vis de sécurité enfant en le poussant fermement vers le bas et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Figure C).

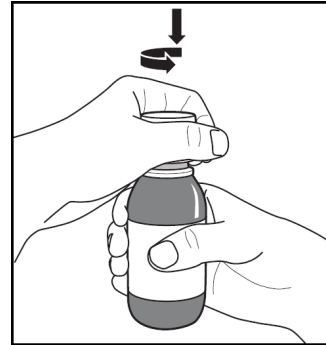


Figure C

5. Placez le flacon debout sur une surface plane. Enfoncez fermement l'extrémité nervurée de l'adaptateur dans le goulot du flacon aussi loin que possible (Figure D). Remplacez le bouchon à vis de sécurité enfant sur le flacon. Ne retirez pas l'adaptateur du flacon après l'avoir inséré.

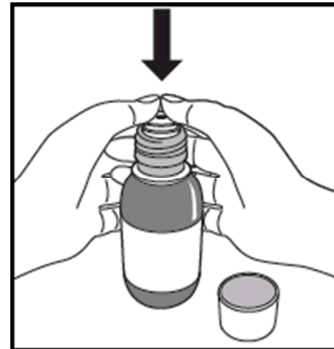


Figure D

6. Suivez les instructions à la section **“Comment préparer une dose d'Orfadin en suspension buvable si l'adaptateur est fixé au flacon.”**

Comment préparer une dose d'Orfadin en suspension buvable si l'adaptateur est fixé au flacon

1. Si l'adaptateur est fixé au flacon, Orfadin en suspension buvable peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant 60 jours. Veuillez noter la date d'expiration sur l'étiquette du flacon. Jetez le flacon d'Orfadin en suspension buvable après 60 jours s'il reste du médicament dans le flacon.

2. Secouez vigoureusement le flacon pendant **au moins 5 secondes** (Figure E). Vérifiez l'absence de particules résiduelles au fond du flacon. De la mousse se formera dans le flacon.



Figure E

3. Retirez immédiatement le bouchon à vis de sécurité enfant en le poussant fermement vers le bas et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Figure F).

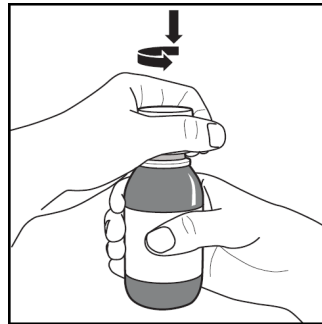


Figure F

4. Tenez d'une main la seringue pour administration orale. Avec l'autre main, enfoncez le piston complètement (Figure G).

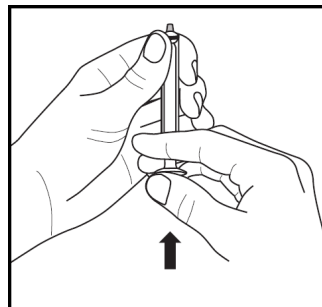


Figure G

5. Gardez le flacon en position verticale et insérez fermement la seringue pour administration orale dans l'adaptateur (Figure H).

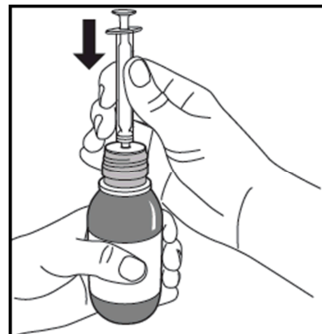


Figure H

6. Retournez le flacon la tête en bas avec précaution en laissant la seringue pour administration orale en place (Figure I). Attendez de voir que la mousse a migré au haut du flacon afin d'éviter d'aspirer des bulles d'air dans la seringue.

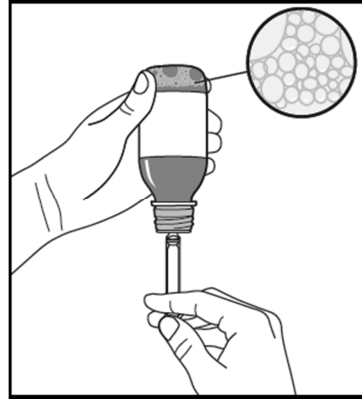


Figure I

7. Tirez doucement sur le piston de la seringue pour administration orale vers le bas jusqu'à ce que le bord supérieur de l'anneau noir soit exactement au niveau de la ligne indiquant la dose prescrite par votre professionnel de la santé (Figure J ; exemple pour une dose de 1 ml). Si vous apercevez des bulles d'air dans la seringue pour administration orale, repoussez le piston vers le haut afin de retourner la suspension dans le flacon. Ensuite, retirez à nouveau votre dose prescrite de suspension buvable.

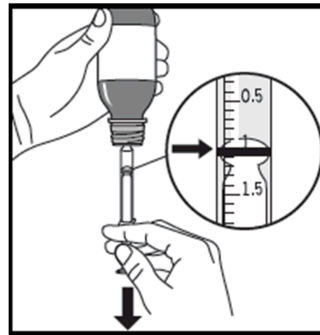


Figure J

8. Laissez la seringue pour administration orale dans l'adaptateur et remettez le flacon à l'endroit. Placez le flacon sur une surface plane. Retirez la seringue pour administration orale en la faisant tourner légèrement pour la sortir du flacon (Figure K). Ne tirez pas la seringue simplement vers le haut pour la retirer, car ceci pourrait faire sortir l'adaptateur du flacon.

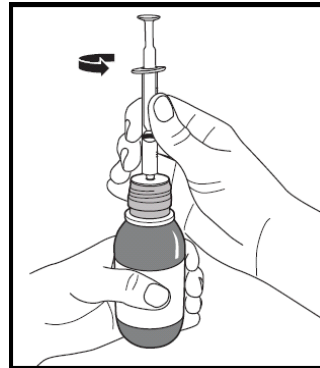


Figure K

9. Insérez immédiatement la seringue pour administration orale dans votre bouche/la bouche du patient. Poussez doucement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide (Figure L).

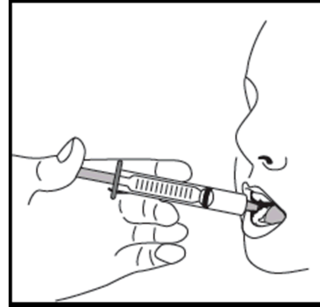


Figure L

10. Ne retirez pas l'adaptateur du flacon. Remplacez le bouchon à vis de sécurité enfant sur le flacon (Figure M).

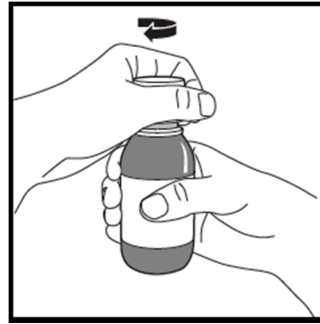


Figure M

11. Séparez le piston et le corps de la seringue pour administration orale. Rincez-les à l'eau et laissez-les sécher à l'air. Ne remplacez pas le piston dans le corps de la seringue pour administration orale avant d'être prêt à administrer votre prochaine dose, afin de lui laisser le temps de sécher. Ne jetez pas la seringue pour administration orale.

12. Conservez le flacon debout à une température ambiante ne dépassant pas 25°C.

Posologie

Les doses sont recommandées pour les adultes et les enfants

La dose est ajustée de façon individuelle. Votre professionnel de la santé vous indiquera combien d'Orfadin vous devez prendre et quand le prendre.

Dose quotidienne initiale recommandée

Pour les patients commençant le traitement par Orfadin, la dose quotidienne recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel. Cette dose quotidienne totale devra être divisée en deux administrations par jour.

Augmentation de la dose

Le médecin peut augmenter la dose à 1,5 mg/kg et jusqu'à un maximum de 2 mg/kg par jour, si des substances toxiques, comme le succinylacétone, sont toujours détectées dans le sang et l'urine.

Dose quotidienne unique

Un à deux (1 à 2) mg/kg de poids corporel. La dose quotidienne unique devra être identique à la dose biquotidienne totale. Le passage à une administration quotidienne unique peut être recommandé par le professionnel de la santé si :

- le patient pèse 20 kg ou plus ; et
- aucune substance toxique n'est détectable dans le sang et l'urine du patient ; et
- la condition du patient est stable avec une administration biquotidienne d'Orfadin depuis au moins 4 semaines.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'Orfadin, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Une dose oubliée doit être prise dès que possible. Si vous oubliez plusieurs doses, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Orfadin?

En prenant Orfadin, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux mentionnés sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Orfadin et HT-1 peuvent causer des résultats de tests sanguins et urinaires anormaux. Cela peut se produire au début du traitement par Orfadin, si vous passez d'une dose biquotidienne à une dose quotidienne unique ou si votre état se détériore. Lorsque vous prenez de l'Orfadin, votre professionnel de la santé décide quand effectuer des tests sanguins et urinaires. Il interprète les résultats.

Orfadin peut causer des **problèmes oculaires**. Votre professionnel de la santé vous prescrira un examen des yeux, avant le début du traitement par Orfadin, qui devra être effectué par un ophtalmologue. Si vous présentez l'un des symptômes de **problèmes oculaires**, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé qui vous prescrira un nouvel examen des yeux.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes oculaires : rougeur, écoulements des yeux, irritation des yeux, gonflement ou sensation de brûlure aux yeux, vision brouillée, sensibilité à la lumière, zone trouble ou laiteuse sur l'œil, douleur oculaire, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil.		x	
Faible taux de plaquettes : apparition facile ou inhabituelle d'ecchymoses. Hémorragie dans la peau qui cause une éruption de taches mauve rougeâtre de la taille d'une tête d'épingle habituellement sur la partie inférieure de la jambe, saignements prolongés à la suite de coupures, saignements des gencives ou de nez, sang dans l'urine ou dans les selles.		x	
Faible taux de globules blancs : infections, fatigue, faiblesse, fièvre, maux et douleurs, symptômes pseudo-grippaux.		x	
PEU FRÉQUENT			

Problèmes cutanés : peau sèche, craquée ou squameuse, éruptions, petites bosses rouges plates, démangeaisons parfois graves, ampoules, écoulement de liquide et croûtes, enflure, sensation de brûlure, sensibilité au toucher.		x	
INCONNU			
Chez les nouveau-nés prenant Orfadin en suspension buvable : jaunissement amplifié de la peau et/ou des yeux (ictère).			x

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Consultant la page web sur le signalement des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour des informations sur la façon de les signaler en ligne, par email ou par fax ; ou
- En téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Ne pas utiliser ce médicament passé la date imprimée sur le flacon et le carton après « EXP ». La date d'expiration correspond à la dernière journée du mois.

Gélules :

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Orfadin gélules peut être conservé pour une période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C.

N'oubliez pas de noter la date sur le flacon, lorsque vous le retirez du réfrigérateur. N'utilisez pas Orfadin gélules si elles ont été retirées du réfrigérateur depuis plus de 2 mois.

Suspension buvable :

Conserver debout au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) avant son premier usage. Ne pas congeler.

Après l'avoir ouvert pour la première fois, conserver Orfadin suspension buvable à une

température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant 60 jours. Après ce délai, la portion non utilisée doit être jetée. La date d'expiration doit être notée sur le flacon.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Orfadin :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour les patients sur le médicament, en visitant le site Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou en téléphonant au promoteur au 1-866-773-5274

Le présent dépliant a été rédigé par Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Dernière révision : 23 mars 2018