

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orfadin 2 mg capsule rigide
Orfadin 5 mg capsule rigide
Orfadin 10 mg capsule rigide
Orfadin 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 2 mg di nitisinone.
Ogni capsula contiene 5 mg di nitisinone.
Ogni capsula contiene 10 mg di nitisinone.
Ogni capsula contiene 20 mg di nitisinone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Capsule bianche opache (6x16 mm) contrassegnate con la scritta "NTBC 2mg" in nero sul corpo.
Capsule bianche opache (6x16 mm) contrassegnate con la scritta "NTBC 5mg" in nero sul corpo.
Capsule bianche opache (6x16 mm) contrassegnate con la scritta "NTBC 10mg" in nero sul corpo.
Capsule bianche opache (6x16 mm) contrassegnate con la scritta "NTBC 20 mg" in nero sul corpo.
Le capsule contengono una polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1)

Orfadin è indicato per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di qualsiasi fascia d'età) con diagnosi confermata di tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1), in associazione con ridotto apporto alimentare di tirosina e fenilalanina.

Alcaptonuria (AKU)

Orfadin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con alcaptonuria (AKU).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

HT-1:

Il trattamento con nitisinone deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti affetti da HT-1.

Per aumentare la sopravvivenza complessiva ed evitare complicanze come insufficienza epatica, cancro del fegato e patologie renali, il trattamento di tutti i genotipi della malattia deve essere iniziato il prima possibile. È necessario associare al trattamento con nitisinone una dieta povera di fenilalanina e di tirosina, che deve essere controllata mediante monitoraggio degli aminoacidi plasmatici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Dose di inizio per HT-1

La dose giornaliera iniziale raccomandata nella popolazione pediatrica e adulta è di 1 mg/kg peso corporeo, somministrata per via orale. La dose di nitisinone deve essere aggiustata caso per caso. Si

raccomanda di somministrare la dose una volta al giorno. I dati nei pazienti con peso corporeo <20 kg sono limitati, pertanto, in questa popolazione di pazienti si raccomanda di dividere la dose totale giornaliera in due somministrazioni giornaliere.

Aggiustamento della dose per HT-1

Durante il monitoraggio regolare, è opportuno tenere sotto controllo i livelli di succinilacetone urinario, i valori dei test di funzionalità epatica ed i livelli di alfa-fetoproteina (vedere paragrafo 4.4). Se dopo un mese dall'inizio del trattamento con nitisinone il succinilacetone è ancora rilevabile nell'urina, la dose di nitisinone deve essere aumentata a 1,5 mg/kg peso corporeo/die. In base alla valutazione di tutti i parametri biochimici, potrebbe essere necessaria una dose di 2 mg/kg peso corporeo/die. Tale quantità rappresenta la dose massima per tutti i pazienti. Se la risposta biochimica è soddisfacente, la dose deve essere corretta esclusivamente in base all'aumento del peso corporeo.

In ogni caso, oltre ai suddetti test, durante la fase iniziale della terapia, dopo il passaggio dalla somministrazione due volte al giorno alla singola somministrazione giornaliera o in caso di peggioramento può essere necessario controllare più attentamente tutti i parametri biochimici disponibili (come il succinilacetone plasmatico, l'acido 5-aminolevulinico (ALA) e l'attività della porfobilinogeno (PBG)-sintasi eritrocitaria).

AKU:

Il trattamento con nitisinone deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti affetti da AKU.

La dose raccomandata nella popolazione AKU adulta è 10 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Non vi sono raccomandazioni specifiche per il dosaggio in pazienti anziani o in pazienti con compromissione della funzione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

HT-1: la dose raccomandata in mg/kg peso corporeo è uguale per bambini e adulti.

I dati nei pazienti con peso corporeo <20 kg sono limitati, pertanto in questa popolazione di pazienti si raccomanda di dividere la dose totale giornaliera in due somministrazioni giornaliere.

AKU: la sicurezza e l'efficacia di Orfadin nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni affetti da AKU non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

È possibile aprire la capsula e versarne il contenuto in sospensione in una piccola quantità di acqua o in un sostitutivo del pasto in forma di bevanda subito prima dell'assunzione.

Orfadin è disponibile anche sotto forma di sospensione orale da 4 mg/ml per i pazienti, pediatrici e non pediatrici, che hanno difficoltà a deglutire le capsule.

Se il trattamento con nitisinone è iniziato a stomaco pieno, si raccomanda di proseguire con questa modalità di somministrazione, vedere paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Le donne che assumono il nitisinone non devono allattare al seno (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le visite di controllo devono essere effettuate ogni 6 mesi: in caso di eventi avversi, sono raccomandati intervalli più brevi tra le visite.

Monitoraggio dei livelli di tirosina plasmatica

Si raccomanda di eseguire un esame oculare con lampada a fessura prima di iniziare il trattamento con nitisinone e in seguito regolarmente, almeno una volta all'anno. Se durante il trattamento con nitisinone il paziente presenta disturbi della vista, è necessario procedere immediatamente a una visita oftalmologica.

HT-1: è necessario assicurarsi che il paziente segua il regime dietetico prescritto e misurare le concentrazioni plasmatiche di tirosina. Se il livello di tirosina supera 500 micromoli/L, occorre diminuire ulteriormente l'apporto alimentare di tirosina e fenilalanina. Si raccomanda di non abbassare la concentrazione di tirosina plasmatica mediante riduzione o interruzione del dosaggio di nitisinone, poiché la carenza metabolica potrebbe provocare un peggioramento della condizione clinica del paziente.

AKU: nei pazienti che sviluppano cheratopatie devono essere monitorati i livelli di tirosina plasmatica. Deve essere adottata una dieta con restrizione di tirosina e fenilalanina per mantenere il livello di tirosina plasmatica al di sotto di 500 micromoli/L. Inoltre, nitisinone deve essere temporaneamente sospeso e può essere reintrodotta quando i sintomi si sono risolti.

Monitoraggio epatico

HT-1: la funzione epatica deve essere regolarmente monitorata mediante test di funzionalità epatica e tecniche di imaging. Si raccomanda inoltre di tenere sotto controllo le concentrazioni dell'alfa-fetoproteina sierica. L'aumento della concentrazione dell'alfa-fetoproteina sierica può indicare che il trattamento è inadeguato. Nei pazienti con un aumento dell'alfa-fetoproteina o segni di noduli epatici deve sempre essere verificata la presenza di eventuali tumori maligni del fegato.

Monitoraggio delle piastrine e dei leucociti (WBC)

Si raccomanda di monitorare regolarmente la conta leucocitaria e quella delle piastrine sia per i pazienti con HT-1 sia per i pazienti con AKU, poiché durante la valutazione clinica dell'HT-1 sono stati osservati alcuni casi di trombocitopenia e leucopenia reversibili.

Uso concomitante con altri medicinali

Il nitisinone è un inibitore moderato del CYP 2C9. Il trattamento con nitisinone può quindi determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza e metabolizzati principalmente attraverso il CYP 2C9. I pazienti trattati con il nitisinone, che sono trattati contemporaneamente con medicinali aventi una finestra terapeutica stretta e che sono metabolizzati attraverso il CYP 2C9, come warfarin e fenitoina, devono essere monitorati attentamente. Può essere necessario correggere la dose di tali medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché il nitisinone viene metabolizzato *in vitro* dal CYP 3A4, potrebbe essere necessario correggere la dose in caso di somministrazione concomitante con inibitori o induttori di tale enzima.

Sulla base dei dati di uno studio clinico di interazione con 80 mg di nitisinone allo stato stazionario, il nitisinone è risultato essere un inibitore moderato del CYP 2C9 (incremento di 2,3 volte dell'AUC della tolbutamide), per cui il trattamento con nitisinone può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza e metabolizzati principalmente attraverso il CYP 2C9 (vedere paragrafo 4.4).

Il nitisinone è un induttore debole del CYP 2E1 (riduzione del 30% dell'AUC del clorzoxazone) e un inibitore debole di OAT1 e OAT3 (incremento di 1,7 volte dell'AUC della furosemide), mentre non inibisce il CYP 2D6 (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con il cibo con Orfadin capsule rigide. Tuttavia il nitisinone è stato somministrato a stomaco pieno durante la generazione dei dati sull'efficacia e sulla sicurezza. Pertanto, se il nitisinone, in forma di Orfadin capsule rigide, viene somministrato inizialmente a stomaco pieno, si raccomanda di proseguire con questa modalità di somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del nitisinone in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Orfadin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con nitisinone. Il nitisinone attraversa la placenta umana.

Allattamento

Non è noto se il nitisinone sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato effetti postnatali nocivi attraverso l'esposizione del latte materno al nitisinone. Pertanto le donne che assumono il nitisinone non devono allattare con latte materno, in quanto non si può escludere un danno al lattante (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Non ci sono dati sull'influenza esercitata dal nitisinone sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Orfadin altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le reazioni avverse a carico degli occhi (vedere paragrafo 4.8) possono compromettere la vista. Se la vista è compromessa, il paziente non deve guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dell'evento.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

In base al meccanismo d'azione, il nitisinone aumenta i livelli di tirosina in tutti i pazienti trattati con nitisinone. Reazioni avverse a carico degli occhi, come congiuntivite, opacità corneale, cheratite, fotofobia e dolore agli occhi, correlate agli alti livelli di tirosina sono pertanto comuni sia nei pazienti con HT-1 sia nei pazienti con AKU. Nella popolazione HT-1 altre reazioni avverse comuni includono trombocitopenia, leucopenia e granulocitopenia. La comparsa di dermatite esfoliativa è un evento non comune.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza assoluta, si basano sui dati ottenuti da studi clinici in pazienti con HT-1 e AKU e dall'utilizzo successivo all'immissione in commercio nell'HT-1. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza nell'HT-1	Frequenza nell'AKU ¹	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni		Comune	Bronchite, polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune		Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Non comune		Leucocitosi
Patologie dell'occhio	Comune		Congiuntivite, opacità corneale, cheratite, fotofobia
		Molto comune ²	Cheratopatia
	Comune	Molto comune ²	Dolore oculare
	Non comune		Blefarite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune		Dermatite esfoliativa, esantema eritematoso
	Non comune	Comune	Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici	Molto comune	Molto comune	Livelli di tirosina elevati

¹La frequenza si basa su uno studio clinico sull'AKU.

²Livelli di tirosina elevati sono associati a effetti indesiderati a carico degli occhi. I pazienti nello studio sull'AKU non avevano una dieta con restrizione di tirosina e fenilalanina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il trattamento con nitisinone determina livelli elevati di tirosina. L'aumento dei livelli di tirosina è stato associato a reazioni avverse a carico dell'occhio quali per es. opacità corneale e lesioni ipercheratosiche nei pazienti con HT-1 e AKU. La restrizione dell'apporto di tirosina e fenilalanina con la dieta ha lo scopo di limitare la tossicità associata a questo tipo di tirosinemia mediante una riduzione dei livelli di tirosina (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici sull'HT-1, la granulocitopenia è risultata di grado severo solo con frequenza non comune (<0,5x10⁹/L) e non è stata associata a infezioni. Le reazioni avverse riguardanti la classe per sistemi e organi secondo MedDRA "Patologie del sistema emolinfopoietico" si sono attenuate con la prosecuzione del trattamento con nitisinone.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nell'HT-1 è basato principalmente sulla popolazione pediatrica in quanto il trattamento con nitisinone deve essere iniziato non appena la diagnosi di tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1) sia stata effettuata. Dallo studio clinico e dai dati successivi all'immissione in commercio non emergono indicazioni che il profilo di sicurezza sia diverso nei diversi sottogruppi della popolazione pediatrica o dal profilo di sicurezza nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'ingestione accidentale di nitisinone da parte di soggetti che seguono un regime alimentare normale, senza restrizioni di tirosina e fenilalanina, provoca l'aumento dei livelli di tirosina. Livelli elevati di tirosina sono stati associati a tossicità a livello degli occhi, della cute e del sistema nervoso. Riducendo la tirosina e la fenilalanina nella dieta si dovrebbe poter limitare la tossicità associata a questo tipo di tirosinemia. Non sono disponibili informazioni relative al trattamento specifico del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastro intestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16A X04.

Meccanismo d'azione

Il nitisinone è un inibitore competitivo della 4-idrossifenilpiruvato diossigenasi, il secondo passaggio nel metabolismo della tirosina. Inibendo il normale catabolismo della tirosina nei pazienti affetti da HT-1 e AKU, il nitisinone impedisce l'accumulo di metaboliti nocivi a valle della 4-idrossifenilpiruvato diossigenasi.

Il difetto biochimico nell'HT-1 è la carenza della fumarilacetacetato idrolasi, enzima finale del percorso catabolico della tirosina. Il nitisinone impedisce l'accumulo degli intermedi tossici maleilacetacetato e fumarilacetacetato. Tali intermedi si convertono altrimenti nei metaboliti tossici succinilacetone e succinilacetacetato. Il succinilacetone inibisce il percorso di sintesi della porfirina, provocando l'accumulo dell'acido 5-aminolevulinico.

Il difetto biochimico nell'AKU è un deficit di omogentisato 1,2-diossigenasi, il terzo enzima del percorso catabolico della tirosina. Il nitisinone impedisce l'accumulo del metabolita nocivo acido omogentisico (HGA), che altrimenti conduce all'ocronosi delle articolazioni e della cartilagine e di conseguenza allo sviluppo delle caratteristiche cliniche della malattia.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con HT-1, il trattamento con nitisinone regolarizza il metabolismo della porfirina, normalizzando l'attività della porfobilinogeno-sintasi eritrocitaria e l'acido 5-aminolevulinico nell'urina, diminuendo l'escrezione urinaria di succinilacetone e aumentando la concentrazione plasmatica della tirosina e l'escrezione urinaria degli acidi fenolici. I dati provenienti da uno studio clinico indicano che in più del 90% dei pazienti il livello di succinilacetone nell'urina si normalizzava durante la prima settimana di trattamento. Se la dose di nitisinone è stata adeguatamente titolata, il succinilacetone non deve essere rilevabile nell'urina né nel plasma.

Nei pazienti con AKU, il trattamento con nitisinone riduce l'accumulo di HGA. I dati disponibili da uno studio clinico mostrano, dopo 12 mesi di trattamento, una riduzione del 99,7% dell'HGA urinario e una riduzione del 98,8% dell'HGA sierico a seguito di trattamento con nitisinone rispetto a pazienti di controllo non trattati.

Efficacia e sicurezza clinica nell'HT-1

Lo studio clinico era in aperto e non controllato. La frequenza di somministrazione nello studio era di due volte al giorno. Le probabilità di sopravvivenza dopo 2, 4 e 6 anni di trattamento con nitisinone sono riassunte nella seguente tabella.

Studio NTBC (N=250)			
Età all'inizio del trattamento	2 anni	4 anni	6 anni
≤2 mesi	93%	93%	93%
≤6 mesi	93%	93%	93%
>6 mesi	96%	95%	95%
Totale	94%	94%	94%

I dati di uno studio utilizzato come controllo storico (van Spronsen et al., 1994) hanno mostrato le seguenti probabilità di sopravvivenza.

Età all'esordio dei sintomi	1 anno	2 anni
<2 mesi	38%	29%
>2-6 mesi	74%	74%
>6 mesi	96%	96%

È stato inoltre constatato che il trattamento con nitisinone riduce il rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare rispetto ai dati storici relativi al trattamento basato esclusivamente sulle restrizioni alimentari. È stato riscontrato che l'inizio tempestivo del trattamento portava ad un'ulteriore riduzione del rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare (HCC, *hepatocellular carcinoma*).

La probabilità a 2, 4 e 6 anni che non si presenti un HCC durante il trattamento con nitisinone nei pazienti di età pari o inferiore a 24 mesi all'inizio del trattamento e in quelli di età superiore a 24 mesi all'inizio del trattamento è riportata nella tabella seguente:

Studio NTBC (N=250)							
	Numero di pazienti				Probabilità che non si presenti un HCC (intervallo di confidenza al 95%)		
	inizio	2 anni	4 anni	6 anni	2 anni	4 anni	6 anni
Tutti i pazienti	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Inizio a un'età ≤ 24 mesi	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Inizio a un'età > 24 mesi	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In un'analisi internazionale di pazienti con HT-1 in trattamento con sola dieta è stato evidenziato che un HCC era stato diagnosticato nel 18% di tutti i pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

È stato condotto uno studio in 19 pazienti con HT-1, volto a valutare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza della singola somministrazione giornaliera rispetto alla somministrazione due volte al giorno. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti in termini di eventi avversi (AEs, *adverse events*) o di altre valutazioni della sicurezza tra la singola somministrazione giornaliera e la somministrazione due volte al giorno. Nessun paziente presentava livelli rilevabili di succinilacetone (SA) al termine del periodo di trattamento con singola somministrazione giornaliera. Lo studio indica che la somministrazione una volta al giorno è sicura ed efficace in pazienti di qualsiasi età. Tuttavia, i dati sono limitati nei pazienti con peso corporeo <20 kg.

Efficacia clinica e sicurezza nell'AKU

L'efficacia e la sicurezza di nitisinone 10 mg una volta al giorno nel trattamento di pazienti adulti con AKU sono state dimostrate in uno studio di 48 mesi randomizzato, in cieco per il valutatore, senza trattamento di controllo, a gruppi paralleli condotto su 138 pazienti (69 trattati con nitisinone). L'endpoint primario era l'effetto sui livelli di HGA urinari; dopo 12 mesi è stata osservata una riduzione del 99,7% a seguito di trattamento con nitisinone rispetto ai pazienti di controllo non trattati. È stato dimostrato che il trattamento con il nitisinone ha un effetto positivo statisticamente significativo su cAKUSSI, pigmentazione dell'occhio, pigmentazione dell'orecchio, osteopenia dell'anca e sul numero di regioni spinali con dolore rispetto al controllo non trattato. cAKUSSI è un punteggio composito che comprende pigmentazione dell'occhio e dell'orecchio, calcoli renali e prostatici, stenosi aortica, osteopenia, fratture ossee, rotture di tendini/legamenti/muscoli, cifosi, scoliosi, sostituzioni delle articolazioni e altre manifestazioni di AKU. Quindi, i livelli ridotti di HGA nei pazienti trattati con nitisinone hanno determinato una riduzione del processo ocronotico e hanno ridotto le manifestazioni cliniche, supportando un rallentamento della progressione della malattia.

Eventi oculari, come cheratopatia e dolore oculare, infezioni, cefalea e incremento ponderale sono stati segnalati con un'incidenza superiore nei pazienti trattati con nitisinone rispetto a quelli non trattati. La cheratopatia ha condotto a un'interruzione temporanea o permanente del trattamento nel 14% dei pazienti trattati con nitisinone ma è stata reversibile alla sospensione del nitisinone.

Non ci sono dati disponibili per i pazienti di >70 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi formali per lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione del nitisinone. In 10 volontari maschi sani, in seguito alla somministrazione di una dose singola di capsule di nitisinone (1 mg/kg peso corporeo), l'emivita terminale (mediana) del nitisinone nel plasma era di 54 ore (in un intervallo compreso tra 39 e 86 ore). È stata eseguita un'analisi farmacocinetica della popolazione su un gruppo di 207 pazienti affetti da HT-1. La clearance e l'emivita erano rispettivamente di 0,0956 L/kg peso corporeo/die e di 52,1 ore.

Gli studi *in vitro* su microsomi di fegato umano ed enzimi P450 espressi dal cDNA hanno dimostrato che il metabolismo mediato dal CYP 3A4 era limitato.

Sulla base dei dati di uno studio clinico di interazione con 80 mg di nitisinone allo stato stazionario, il nitisinone ha causato un incremento di 2,3 volte dell' AUC_{∞} di tolbutamide, utilizzato come substrato del CYP 2C9, il che indica un'inibizione moderata del CYP 2C9. Il nitisinone ha causato una riduzione del 30% circa dell' AUC_{∞} del clorzoxazone, il che indica un'induzione debole del CYP 2E1. Il nitisinone non inibisce il CYP 2D6 poiché l' AUC_{∞} del metoprololo non è stata influenzata dalla somministrazione di nitisinone. L' AUC_{∞} della furosemide è stata incrementata di 1,7 volte, il che indica un'inibizione debole di OAT1/OAT3 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In base agli studi *in vitro*, non si prevede che il nitisinone inibisca il metabolismo mediato dal CYP 1A2, 2C19 o 3A4 o che induca il metabolismo mediato dal CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5. Non si prevede che il nitisinone inibisca il trasporto mediato da P-gp, BCRP o OCT2. Non si prevede che la concentrazione plasmatica del nitisinone in un contesto clinico inibisca il trasporto mediato da OATP1B1 o OATP1B3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A livelli di dose clinicamente significativi il nitisinone ha mostrato tossicità embriofetale nel topo e nel coniglio. Nel coniglio il nitisinone ha indotto un aumento delle malformazioni correlato alla dose (ernia ombelicale e gastroschisi) a partire da un livello di dose 2,5 volte più elevato della dose massima raccomandata nell'uomo (2 mg/kg peso corporeo/die).

Uno studio di sviluppo pre e post-natale sui topi ha dimostrato una ridotta sopravvivenza e una ridotta crescita della prole statisticamente significative durante il periodo di svezzamento a livelli di esposizione rispettivamente 125 e 25 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, con una tendenza verso un effetto negativo sulla sopravvivenza della prole a partire dalla dose di 5 mg/kg/die. Nei ratti, l'esposizione attraverso il latte materno ha provocato una diminuzione del peso medio della prole e lesioni corneali.

Negli studi *in vitro* non è stata osservata alcuna attività mutagena, mentre era presente una debole attività clastogena. Non sono state rilevate prove di genotossicità *in vivo* (nel test del micronucleo di topo e in quello di sintesi non programmata del DNA nel fegato di topo). Nitisinone non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno in uno studio di cancerogenesi di 26 settimane condotto su topi transgenici (TgrasH2).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
amido pregelatinizzato (di mais)

Rivestimento della capsula
gelatina
titanio diossido (E 171)

Scritta stampata

ossido di ferro nero (E 172)

lacca

glicole propilenico

idrossido di ammonio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Entro la data di scadenza i pazienti possono conservare le capsule per un unico periodo di 2 mesi (per le capsule da 2 mg) o 3 mesi (per le capsule da 5 mg, 10 mg e 20 mg) a una temperatura non superiore ai 25°C, trascorso il quale il medicinale dovrà essere smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo antimanomissione di polietilene a bassa densità (LDPE), contenente 60 capsule.

Ogni confezione contiene 1 flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stoccolma

Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2005

Data del rinnovo più recente: 19 gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orfadin 4 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 4 mg di nitisinone.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene:

sodio 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerolo 500 mg

sodio benzoato 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione bianca opaca, leggermente viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1)

Orfadin è indicato per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di qualsiasi fascia d'età) con diagnosi confermata di tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1), in associazione con ridotto apporto alimentare di tirosina e fenilalanina.

Alcaptonuria (AKU)

Orfadin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con alcaptonuria (AKU).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

HT-1:

Il trattamento con nitisinone deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti affetti da HT-1.

Per aumentare la sopravvivenza complessiva ed evitare complicanze come insufficienza epatica, cancro del fegato e patologie renali, il trattamento di tutti i genotipi della malattia deve essere iniziato il prima possibile. È necessario associare al trattamento con nitisinone una dieta povera di fenilalanina e di tirosina, che deve essere controllata mediante monitoraggio degli aminoacidi plasmatici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Dose di inizio per HT-1

La dose giornaliera iniziale raccomandata nella popolazione pediatrica e adulta è di 1 mg/kg peso corporeo, somministrata per via orale. La dose di nitisinone deve essere aggiustata caso per caso. Si raccomanda di somministrare la dose una volta al giorno. I dati nei pazienti con peso corporeo <20 kg sono limitati, pertanto, in questa popolazione di pazienti si raccomanda di dividere la dose totale giornaliera in due somministrazioni giornaliere.

Aggiustamento della dose per HT-1

Durante il monitoraggio regolare, è opportuno tenere sotto controllo i livelli di succinilacetone urinario, i valori dei test di funzionalità epatica ed i livelli di alfa-fetoproteina (vedere paragrafo 4.4).

Se dopo un mese dall'inizio del trattamento con nitisinone il succinilacetone è ancora rilevabile nell'urina, la dose di nitisinone deve essere aumentata a 1,5 mg/kg peso corporeo/die. In base alla valutazione di tutti i parametri biochimici, potrebbe essere necessaria una dose di 2 mg/kg peso corporeo/die. Tale quantità rappresenta la dose massima per tutti i pazienti.

Se la risposta biochimica è soddisfacente, la dose deve essere corretta esclusivamente in base all'aumento del peso corporeo.

In ogni caso, oltre ai suddetti test, durante la fase iniziale della terapia, dopo il passaggio dalla somministrazione due volte al giorno alla singola somministrazione giornaliera o in caso di peggioramento può essere necessario controllare più attentamente tutti i parametri biochimici disponibili (come il succinilacetone plasmatico, l'acido 5-aminolevulinico (ALA) e l'attività della porfobilinogeno (PBG)-sintasi eritrocitaria).

AKU:

Il trattamento con nitisinone deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti affetti da AKU.

La dose raccomandata nella popolazione AKU adulta è 10 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Non vi sono raccomandazioni specifiche per il dosaggio in pazienti anziani o in pazienti con compromissione della funzione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

HT-1: la dose raccomandata in mg/kg peso corporeo è uguale per bambini e adulti.

I dati nei pazienti con peso corporeo <20 kg sono limitati, pertanto in questa popolazione di pazienti si raccomanda di dividere la dose totale giornaliera in due somministrazioni giornaliere.

AKU: la sicurezza e l'efficacia di Orfadin nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni affetti da AKU non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La sospensione viene somministrata nella bocca del paziente con una siringa per uso orale, senza diluizione. Le siringhe da 1 ml, 3 ml e 5 ml sono incluse nella confezione e servono a misurare la dose in ml secondo la posologia prescritta. Le siringhe per uso orale sono graduate rispettivamente con incrementi di 0,01 ml, 0,1 ml e 0,2 ml. La tabella in basso mostra la conversione della dose (mg/ml) per i tre tipi di siringhe per uso orale.

Tabelle di conversione della dose per i tre tipi di siringhe per uso orale:

Siringa per uso orale da 1 ml (con tacche di graduazione da 0,01 ml)	Dose di Orfadin		Siringa per uso orale da 3 ml (con tacche di graduazione da 0,1 ml)	Dose di Orfadin		Siringa per uso orale da 5 ml (con tacche di graduazione da 0,2 ml)	Dose di 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			

Informazioni importanti sulle istruzioni per l'uso

Prima di ogni uso è necessaria la ridispersione, agitando energicamente. Prima della ridispersione, il medicinale può presentarsi sotto forma di agglomerato solido con un surnatante leggermente opalescente. La dose deve essere prelevata e somministrata immediatamente dopo la ridispersione. Al fine di garantire una corretta somministrazione, è importante attenersi scrupolosamente alle istruzioni riportate nel paragrafo 6.6 per la preparazione e la somministrazione della dose.

Si raccomanda all'operatore sanitario di spiegare al paziente, o a chi se ne prende cura, come utilizzare le siringhe per uso orale per garantire che venga somministrato il volume corretto e che la prescrizione sia somministrata in ml.

Orfadin è disponibile anche sotto forma di capsule da 2 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg, se ritenuto più adatto per il paziente.

Si raccomanda di assumere la sospensione orale insieme al cibo, vedere paragrafo 4.5.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Alla siringa per uso orale non devono essere collegati aghi, cateteri endovenosi o qualsiasi altro dispositivo di somministrazione per via parenterale.

Orfadin è esclusivamente per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Le donne che assumono il nitisinone non devono allattare al seno (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le visite di controllo devono essere effettuate ogni 6 mesi: in caso di eventi avversi, sono raccomandati intervalli più brevi tra le visite.

Monitoraggio dei livelli di tirosina plasmatica

Si raccomanda di eseguire un esame oculare con lampada a fessura prima di iniziare il trattamento con nitisinone e in seguito regolarmente, almeno una volta all'anno. Se durante il trattamento con nitisinone il paziente presenta disturbi della vista, è necessario procedere immediatamente a una visita oftalmologica.

HT-1: è necessario assicurarsi che il paziente segua il regime dietetico prescritto e misurare le concentrazioni plasmatiche di tirosina. Se il livello di tirosina supera 500 micromoli/L, occorre diminuire ulteriormente l'apporto alimentare di tirosina e fenilalanina. Si raccomanda di non abbassare la concentrazione di tirosina plasmatica mediante riduzione o interruzione del dosaggio di nitisinone, poiché la carenza metabolica potrebbe provocare un peggioramento della condizione clinica del paziente.

AKU: nei pazienti che sviluppano cheratopatie devono essere monitorati i livelli di tirosina plasmatica. Deve essere adottata una dieta con restrizione di tirosina e fenilalanina per mantenere il livello di tirosina plasmatica al di sotto di 500 micromoli/L. Inoltre, nitisinone deve essere temporaneamente sospeso e può essere reintrodotta quando i sintomi si sono risolti.

Monitoraggio epatico

HT-1: la funzione epatica deve essere regolarmente monitorata mediante test di funzionalità epatica e tecniche di imaging. Si raccomanda inoltre di tenere sotto controllo le concentrazioni dell'alfa-fetoproteina sierica. L'aumento della concentrazione dell'alfa-fetoproteina sierica può indicare che il trattamento è inadeguato. Nei pazienti con un aumento dell'alfa-fetoproteina o segni di noduli epatici deve sempre essere verificata la presenza di eventuali tumori maligni del fegato.

Monitoraggio delle piastrine e dei leucociti (WBC)

Si raccomanda di monitorare regolarmente la conta leucocitaria e quella delle piastrine sia per i pazienti con HT-1 sia per i pazienti con AKU, poiché durante la valutazione clinica dell'HT-1 sono stati osservati alcuni casi di trombocitopenia e leucopenia reversibili.

Uso concomitante con altri medicinali

Il nitisinone è un inibitore moderato del CYP 2C9. Il trattamento con nitisinone può quindi determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza e metabolizzati principalmente attraverso il CYP 2C9. I pazienti trattati con il nitisinone che sono trattati contemporaneamente con medicinali aventi una finestra terapeutica stretta e che sono metabolizzati attraverso il CYP 2C9, come warfarin e fenitoina, devono essere monitorati attentamente. Può essere necessario correggere la dose di tali medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti con effetti noti:

Glicerolo

Ogni ml contiene 500 mg. Una dose di 20 ml di sospensione orale (10 g di glicerolo) o più alta, può causare mal di testa, disturbi gastrici e diarrea.

Sodio

Ogni ml contiene 0,7 mg (0,03 mmol).

Sodio benzoato

Ogni ml contiene 1 mg. Un aumento della bilirubina dovuto alla scissione del suo legame con l'albumina, indotto dall'acido benzoico e dai suoi sali, può aumentare l'ittero nei neonati itterici pretermine e a termine, e determinare ittero nucleare (deposito di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale). Uno stretto monitoraggio dei livelli plasmatici di bilirubina nei pazienti neonati è quindi di notevole importanza. I livelli di bilirubina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento: in caso di livelli plasmatici di bilirubina marcatamente elevati, in particolare nei pazienti prematuri con fattori di rischio come acidosi e bassi livelli di albumina, deve essere preso in considerazione il trattamento con una porzione accuratamente pesata di Orfadin capsule invece che con la sospensione orale, fino alla normalizzazione dei livelli plasmatici di bilirubina non coniugata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché il nitisinone viene metabolizzato *in vitro* dal CYP 3A4, potrebbe essere necessario correggere la dose in caso di somministrazione concomitante con inibitori o induttori di tale enzima.

Sulla base dei dati di uno studio clinico di interazione con 80 mg di nitisinone allo stato stazionario, il nitisinone è risultato essere un inibitore moderato del CYP 2C9 (incremento di 2,3 volte dell'AUC della tolbutamide), per cui il trattamento con nitisinone può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza e metabolizzati principalmente attraverso il CYP 2C9 (vedere paragrafo 4.4).

Il nitisinone è un induttore debole del CYP 2E1 (riduzione del 30% dell'AUC del clorzoxazone) e un inibitore debole di OAT1 e OAT3 (incremento di 1,7 volte dell'AUC della furosemide), mentre non inibisce il CYP 2D6 (vedere paragrafo 5.2).

Il cibo non influisce sulla biodisponibilità del nitisinone sotto forma di sospensione orale, ma l'assunzione con il cibo rallenta la velocità di assorbimento e quindi riduce le fluttuazioni delle concentrazioni sieriche in un intervallo di dosaggio. Si raccomanda quindi di assumere la sospensione orale con un pasto, vedere paragrafo 4.2.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del nitisinone in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Orfadin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con nitisinone. Il nitisinone attraversa la placenta umana.

Allattamento

Non è noto se il nitisinone sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato effetti postnatali nocivi attraverso l'esposizione del latte materno al nitisinone. Pertanto le donne che assumono il nitisinone non devono allattare con latte materno, in quanto non si può escludere un danno al lattante (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Non ci sono dati sull'influenza esercitata dal nitisinone sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Orfadin altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le reazioni avverse a carico degli occhi (vedere paragrafo 4.8) possono compromettere la vista. Se la vista è compromessa, il paziente non deve guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dell'evento.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

In base al meccanismo d'azione, il nitisinone aumenta i livelli di tirosina in tutti i pazienti trattati con nitisinone. Reazioni avverse a carico degli occhi, come congiuntivite, opacità corneale, cheratite, fotofobia e dolore agli occhi, correlate agli alti livelli di tirosina sono pertanto comuni sia nei pazienti con HT-1 sia nei pazienti con AKU. Nella popolazione HT-1 altre reazioni avverse comuni includono trombocitopenia, leucopenia e granulocitopenia. La comparsa di dermatite esfoliativa è un evento non comune.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza assoluta, si basano sui dati ottenuti da studi clinici in pazienti con HT-1 e AKU e dall'utilizzo successivo all'immissione in commercio nell'HT-1. La frequenza è definita come

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza nell'HT-1	Frequenza nell'AKU ¹	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni		Comune	Bronchite, polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune		Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Non comune		Leucocitosi
Patologie dell'occhio	Comune		Congiuntivite, opacità corneale, cheratite, fotofobia
		Molto comune ²	Cheratopatia
	Comune	Molto comune ²	Dolore oculare
	Non comune		Blefarite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune		Dermatite esfoliativa, esantema eritematoso
	Non comune	Comune	Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici	Molto comune	Molto comune	Livelli di tirosina elevati

¹La frequenza si basa su uno studio clinico sull'AKU.

²Livelli di tirosina elevati sono associati a effetti indesiderati a carico degli occhi. I pazienti nello studio sull'AKU non avevano una dieta con restrizione di tirosina e fenilalanina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il trattamento con nitisinone determina livelli elevati di tirosina. L'aumento dei livelli di tirosina è stato associato a reazioni avverse a carico dell'occhio quali per es. opacità corneale e lesioni ipercheratosiche nei pazienti con HT-1 e AKU. La restrizione dell'apporto di tirosina e fenilalanina con la dieta ha lo scopo di limitare la tossicità associata a questo tipo di tirosinemia mediante una riduzione dei livelli di tirosina (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici sull'HT-1, la granulocitopenia è risultata di grado severo solo con frequenza non comune ($< 0,5 \times 10^9/L$) e non è stata associata a infezioni. Le reazioni avverse riguardanti la classe per sistemi e organi secondo MedDRA "Patologie del sistema emolinfopoietico" si sono attenuate con la prosecuzione del trattamento con nitisinone.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nell'HT-1 è basato principalmente sulla popolazione pediatrica in quanto il trattamento con nitisinone deve essere iniziato non appena la diagnosi di tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1) sia stata effettuata. Dallo studio clinico e dai dati successivi all'immissione in commercio non emergono indicazioni che il profilo di sicurezza sia diverso nei diversi sottogruppi della popolazione pediatrica o dal profilo di sicurezza nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'ingestione accidentale di nitisinone da parte di soggetti che seguono un regime alimentare normale, senza restrizioni di tirosina e fenilalanina, provoca l'aumento dei livelli di tirosina. Livelli elevati di tirosina sono stati associati a tossicità a livello degli occhi, della cute e del sistema nervoso. Riducendo

la tirosina e la fenilalanina nella dieta si dovrebbe poter limitare la tossicità associata a questo tipo di tirosinemia. Non sono disponibili informazioni relative al trattamento specifico del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastro intestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16A X04.

Meccanismo d'azione

Il nitisinone è un inibitore competitivo della 4-idrossifenilpiruvato diossigenasi, il secondo passaggio nel metabolismo della tirosina. Inibendo il normale catabolismo della tirosina nei pazienti affetti da HT-1 e AKU, il nitisinone impedisce l'accumulo di metaboliti nocivi a valle della 4-idrossifenilpiruvato diossigenasi.

Il difetto biochimico nell'HT-1 è la carenza della fumarilacetato idrolasi, enzima finale del percorso catabolico della tirosina. Il nitisinone impedisce l'accumulo degli intermedi tossici maleilacetato e fumarilacetato. Tali intermedi si convertono altrimenti nei metaboliti tossici succinilacetone e succinilacetato. Il succinilacetone inibisce il percorso di sintesi della porfirina, provocando l'accumulo dell'acido 5-aminolevulinico.

Il difetto biochimico nell'AKU è un deficit di omogentisato 1,2-diossigenasi, il terzo enzima del percorso catabolico della tirosina. Il nitisinone impedisce l'accumulo del metabolita nocivo acido omogentisico (HGA), che altrimenti conduce all'ocronosi delle articolazioni e della cartilagine e di conseguenza allo sviluppo delle caratteristiche cliniche della malattia.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con HT-1, il trattamento con nitisinone regolarizza il metabolismo della porfirina, normalizzando l'attività della porfobilinogeno-sintasi eritrocitaria e l'acido 5-aminolevulinico nell'urina, diminuendo l'escrezione urinaria di succinilacetone e aumentando la concentrazione plasmatica della tirosina e l'escrezione urinaria degli acidi fenolici. I dati provenienti da uno studio clinico indicano che in più del 90% dei pazienti il livello di succinilacetone nell'urina si normalizzava durante la prima settimana di trattamento. Se la dose di nitisinone è stata adeguatamente titolata, il succinilacetone non deve essere rilevabile nell'urina né nel plasma.

Nei pazienti con AKU, il trattamento con nitisinone riduce l'accumulo di HGA. I dati disponibili da uno studio clinico mostrano, dopo 12 mesi di trattamento, una riduzione del 99,7% dell'HGA urinario e una riduzione del 98,8% dell'HGA sierico a seguito di trattamento con nitisinone rispetto a pazienti di controllo non trattati.

Efficacia e sicurezza clinica nell'HT-1

Lo studio clinico era in aperto e non controllato. La frequenza di somministrazione nello studio era di due volte al giorno. Le probabilità di sopravvivenza dopo 2, 4 e 6 anni di trattamento con nitisinone sono riassunte nella seguente tabella.

Studio NTBC (N=250)			
Età all'inizio del trattamento	2 anni	4 anni	6 anni
≤2 mesi	93%	93%	93%
≤6 mesi	93%	93%	93%
>6 mesi	96%	95%	95%
Totale	94%	94%	94%

I dati di uno studio utilizzato come controllo storico (van Spronsen et al., 1994) hanno mostrato le seguenti probabilità di sopravvivenza.

Età all'esordio dei sintomi	1 anno	2 anni
<2 mesi	38%	29%
>2-6 mesi	74%	74%
>6 mesi	96%	96%

È stato inoltre constatato che il trattamento con nitisinone riduce il rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare rispetto ai dati storici relativi al trattamento basato esclusivamente sulle restrizioni alimentari. È stato riscontrato che l'inizio tempestivo del trattamento portava ad un'ulteriore riduzione del rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare (HCC, *hepatocellular carcinoma*).

La probabilità a 2, 4 e 6 anni che non si presenti un HCC durante il trattamento con nitisinone nei pazienti di età pari o inferiore a 24 mesi all'inizio del trattamento e in quelli di età superiore a 24 mesi all'inizio del trattamento è riportata nella tabella seguente:

Studio NTBC (N=250)							
	Numero di pazienti				Probabilità che non si presenti un HCC (intervallo di confidenza al 95%)		
	inizio	2 anni	4 anni	6 anni	2 anni	4 anni	6 anni
Tutti i pazienti	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Inizio a un'età ≤ 24 mesi	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Inizio a un'età > 24 mesi	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In un'analisi internazionale di pazienti con HT-1 in trattamento con sola dieta è stato evidenziato che un HCC era stato diagnosticato nel 18% di tutti i pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

È stato condotto uno studio in 19 pazienti con HT-1, volto a valutare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza della singola somministrazione giornaliera rispetto alla somministrazione due volte al giorno. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti in termini di eventi avversi (AEs, *adverse events*) o di altre valutazioni della sicurezza tra la singola somministrazione giornaliera e la somministrazione due volte al giorno. Nessun paziente presentava livelli rilevabili di succinilacetone (SA) al termine del periodo di trattamento con singola somministrazione giornaliera. Lo studio indica che la somministrazione una volta al giorno è sicura ed efficace in pazienti di qualsiasi età. Tuttavia, i dati sono limitati nei pazienti con peso corporeo <20 kg.

Efficacia clinica e sicurezza nell'AKU

L'efficacia e la sicurezza di nitisinone 10 mg una volta al giorno nel trattamento di pazienti adulti con AKU sono state dimostrate in uno studio di 48 mesi randomizzato, in cieco per il valutatore, senza trattamento di controllo, a gruppi paralleli condotto su 138 pazienti (69 trattati con nitisinone). L'endpoint primario era l'effetto sui livelli di HGA urinari; dopo 12 mesi è stata osservata una riduzione del 99,7% a seguito di trattamento con nitisinone rispetto ai pazienti di controllo non trattati. È stato dimostrato che il trattamento con il nitisinone ha un effetto positivo statisticamente significativo su cAKUSSI, pigmentazione dell'occhio, pigmentazione dell'orecchio, osteopenia dell'anca e sul numero di regioni spinali con dolore rispetto al controllo non trattato. cAKUSSI è un punteggio composito che comprende pigmentazione dell'occhio e dell'orecchio, calcoli renali e prostatici, stenosi aortica, osteopenia, fratture ossee, rotture di tendini/legamenti/muscoli, cifosi, scoliosi, sostituzioni delle articolazioni e altre manifestazioni di AKU. Quindi, i livelli ridotti di HGA nei pazienti trattati con nitisinone hanno determinato una riduzione del processo ocronotico e hanno ridotto le manifestazioni cliniche, supportando un rallentamento della progressione della malattia.

Eventi oculari, come cheratopatia e dolore oculare, infezioni, cefalea e incremento ponderale sono stati segnalati con un'incidenza superiore nei pazienti trattati con nitisinone rispetto a quelli non trattati. La cheratopatia ha condotto a un'interruzione temporanea o permanente del trattamento nel 14% dei pazienti trattati con nitisinone ma è stata reversibile alla sospensione del nitisinone.

Non ci sono dati disponibili per i pazienti di >70 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi formali per lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione del nitisinone. In 10 volontari maschi sani, in seguito alla somministrazione di una dose singola di capsule di nitisinone (1 mg/kg peso corporeo), l'emivita terminale (mediana) del nitisinone nel plasma era di 54 ore (in un intervallo compreso tra 39 e 86 ore). È stata eseguita un'analisi farmacocinetica della popolazione su un gruppo di 207 pazienti affetti da HT-1. La clearance e l'emivita erano rispettivamente di 0,0956 L/kg peso corporeo/die e di 52,1 ore.

Gli studi *in vitro* su microsomi di fegato umano ed enzimi P450 espressi dal cDNA hanno dimostrato che il metabolismo mediato dal CYP 3A4 era limitato.

Sulla base dei dati di uno studio clinico di interazione con 80 mg di nitisinone allo stato stazionario, il nitisinone ha causato un incremento di 2,3 volte dell' AUC_{∞} di tolbutamide, utilizzato come substrato del CYP 2C9, il che indica un'inibizione moderata del CYP 2C9. Il nitisinone ha causato una riduzione del 30% circa dell' AUC_{∞} del clorzoxazone, il che indica un'induzione debole del CYP 2E1. Il nitisinone non inibisce il CYP 2D6 poiché l' AUC_{∞} del metoprololo non è stata influenzata dalla somministrazione di nitisinone. L' AUC_{∞} della furosemide è stata incrementata di 1,7 volte, il che indica un'inibizione debole di OAT1/OAT3 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In base agli studi *in vitro*, non si prevede che il nitisinone inibisca il metabolismo mediato dal CYP 1A2, 2C19 o 3A4 o che induca il metabolismo mediato dal CYPaA2, 2B6 o 3A4/5. Non si prevede che il nitisinone inibisca il trasporto mediato da P-gp, BCRP o OCT2. Non si prevede che la concentrazione plasmatica del nitisinone in un contesto clinico inibisca il trasporto mediato da OATP1B1 o OATP1B3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A livelli di dose clinicamente significativi il nitisinone ha mostrato tossicità embriofetale nel topo e nel coniglio. Nel coniglio il nitisinone ha indotto un aumento delle malformazioni correlato alla dose (ernia ombelicale e gastroschisi) a partire da un livello di dose 2,5 volte più elevato della dose massima raccomandata nell'uomo (2 mg/kg peso corporeo/die).

Uno studio di sviluppo pre e post-natale sui topi ha dimostrato una ridotta sopravvivenza e una ridotta crescita della prole statisticamente significative durante il periodo di svezzamento a livelli di esposizione rispettivamente 125 e 25 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, con una tendenza verso un effetto negativo sulla sopravvivenza della prole a partire dalla dose di 5 mg/kg/die. Nei ratti, l'esposizione attraverso il latte materno ha provocato una diminuzione del peso medio della prole e lesioni corneali.

Negli studi *in vitro* non è stata osservata alcuna attività mutagenica, mentre era presente una debole attività clastogenica. Non sono state rilevate prove di genotossicità *in vivo* (nel test del micronucleo di topo e in quello di sintesi non programmata del DNA nel fegato di topo). Nitisinone non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno in uno studio di cancerogenesi di 26 settimane condotto su topi transgenici (TgrasH2).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilmetilcellulosa
Glicerolo
Polisorbato 80
Sodio benzoato (E211)
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Aroma di fragola (artificiale)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura, la stabilità durante l'uso corrisponde ad un unico periodo di 2 mesi ad una temperatura non superiore ai 25°C, trascorso il quale dovrà essere smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare in posizione verticale.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 100 ml in vetro scuro (tipo III) con tappo a vite bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) a prova di bambino, dotato di sigillo e antimanomissione. Ogni flacone contiene 90 ml di sospensione orale.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore in polietilene a bassa densità (LDPE) e 3 siringhe per uso orale in polipropilene (PP) (1 ml, 3 ml e 5 ml).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima di ogni uso è necessaria la ridispersione, agitando energicamente. Prima della ridispersione, il medicinale può presentarsi sotto forma di agglomerato solido con un surnatante leggermente opalescente. La dose deve essere prelevata e somministrata immediatamente dopo la ridispersione. Al fine di garantire una corretta somministrazione, è importante attenersi scrupolosamente alle istruzioni di seguito riportate per la preparazione e la somministrazione della dose.

Per la misurazione accurata della dose prescritta vengono fornite tre siringhe per uso orale (1 ml, 3 ml e 5 ml). Si raccomanda all'operatore sanitario di spiegare al paziente, o a chi se ne prende cura, come utilizzare le siringhe per uso orale per garantire che venga somministrato il volume corretto.

Come preparare un nuovo flacone di medicinale per il primo utilizzo:

Prima di prendere la prima dose, il flacone deve essere agitato vigorosamente in quanto, durante la conservazione prolungata, le particelle formano un agglomerato solido sul fondo.



Figura A.

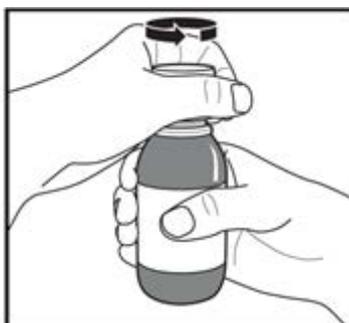


Figura B.

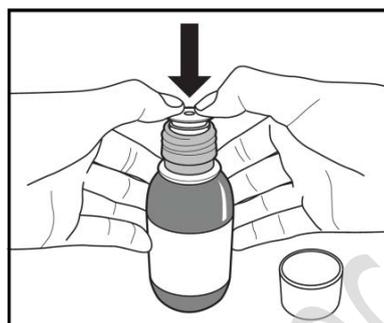


Figura C.

1. Togliere il flacone dal frigorifero. Annotare sull'etichetta del flacone la data di rimozione del flacone dal frigorifero.
2. Agitare vigorosamente il flacone per **almeno 20 secondi** fino alla completa dispersione dell'agglomerato solido sul fondo del flacone (Figura A).
3. Togliere il tappo a vite a prova di bambino premendolo con decisione verso il basso e ruotandolo in senso antiorario (Figura B).
4. Appoggiare il flacone aperto in posizione verticale su un tavolo. Spingere con decisione il più possibile l'adattatore in plastica sul collo (Figura C). Chiudere il flacone con il tappo a vite a prova di bambino.

Per il dosaggio successivo attenersi alle istruzioni seguenti "Come preparare una dose di medicinale".

Come preparare una dose di medicinale



Figura D.



Figura E.

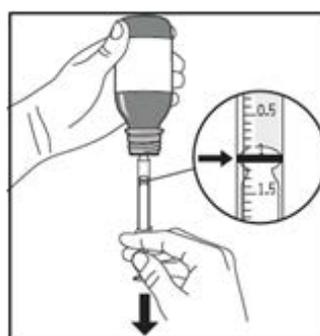


Figura F.

1. Agitare il flacone vigorosamente per **almeno 5 secondi** (Figura D).
2. Immediatamente dopo, aprire il flacone togliendo il tappo a vite a prova di bambino.
3. Premere completamente lo stantuffo all'interno della siringa per uso orale.
4. Tenere il flacone in posizione verticale e inserire saldamente la siringa nel foro dell'adattatore, nella parte superiore del flacone (Figura E).
5. Capovolgere attentamente il flacone mantenendo la siringa in sede (Figura F).
6. Per prelevare la dose prescritta (ml), tirare **lentamente** lo stantuffo finché il bordo superiore dell'anello nero non sia esattamente in linea con il contrassegno della dose (Figura F). Se all'interno della siringa riempita si osservano bolle d'aria, spingere nuovamente lo stantuffo verso l'alto fino all'espulsione delle bolle d'aria. Quindi tirare di nuovo lo stantuffo fino a quando l'anello nero non sia esattamente in linea con il contrassegno della dose.
7. Riportare il flacone in posizione verticale. Staccare la siringa facendola ruotare delicatamente ed estraendola dal flacone.

8. La dose deve essere somministrata in bocca immediatamente (senza diluizione) per evitare l'agglomerazione nella siringa. La siringa deve essere svuotata **lentamente** per consentire la deglutizione; una somministrazione rapida del medicinale può causare soffocamento.
9. Rimettere il tappo a vite a prova di bambino immediatamente dopo l'uso. Non rimuovere l'adattatore del flacone.
10. Il flacone può essere conservato a temperatura non superiore a 25 °C o in frigorifero.

Pulizia

Pulire **immediatamente** la siringa per uso orale con acqua. Separare il cilindro e lo stantuffo e risciacquare entrambi con acqua. Scuotere l'acqua in eccesso e lasciare asciugare la siringa per uso orale smontata in attesa di rimontarla per il dosaggio successivo.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/303/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2005
Data del rinnovo più recente: 19 gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Capsule rigide da 2 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg:

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

Sospensione orale da 4 mg/ml:

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco