

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 2 mg de nitisinone.
Chaque gélule contient 5 mg de nitisinone.
Chaque gélule contient 10 mg de nitisinone.
Chaque gélule contient 20 mg de nitisinone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules de couleur blanche, opaque (6 × 16 mm) portant l'inscription « NTBC 2mg » en noir sur le corps de la gélule.

Gélules de couleur blanche, opaque (6 × 16 mm) portant l'inscription « NTBC 5mg » en noir sur le corps de la gélule.

Gélules de couleur blanche, opaque (6 × 16 mm) portant l'inscription « NTBC 10mg » en noir sur le corps de la gélule.

Gélules de couleur blanche, opaque (6 × 16 mm) portant l'inscription « NTBC 20mg » en noir sur le corps de la gélule.

Les gélules contiennent une poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de patients adultes et pédiatriques (quel que soit l'âge) avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la nitisinone doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec HT-1.

Posologie

Le traitement de tous les génotypes de la maladie doit être instauré dès que possible pour prolonger la survie et éviter les complications telles qu'une insuffisance hépatique, un cancer du foie ou une maladie rénale. Le traitement par la nitisinone doit être associé à un régime alimentaire à faible teneur en phénylalanine et en tyrosine ; celui-ci sera suivi en contrôlant les taux plasmatiques en acides aminés (se référer aux rubriques 4.4 et 4.8).

La dose quotidienne initiale recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg de poids corporel à administrer par voie orale. La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient. Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Ajustement de la dose

Dans le cadre de la surveillance régulière, il convient de surveiller la concentration urinaire de succinylacétone, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques ainsi que les concentrations en alpha-fœtoprotéine (se référer à la rubrique 4.4). Si la succinylacétone est encore détectable dans les urines un mois après l'instauration du traitement par la nitisinone, la dose de nitisinone devra être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel/jour. Il est possible qu'une dose de 2 mg/kg de poids corporel/jour soit nécessaire, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Cette dose doit être considérée comme la dose maximale pour tous les patients.

En cas de réponse biochimique satisfaisante, la dose doit être ajustée uniquement en fonction du gain de poids corporel.

Toutefois, en plus des tests cités ci-dessus, pendant l'instauration du traitement, après le passage d'une administration biquotidienne à une administration quotidienne unique ou lors d'une détérioration, il s'avèrera parfois nécessaire de suivre plus attentivement tous les paramètres biochimiques disponibles [soit la concentration plasmatique en succinylacétone, la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (ALA) et l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire].

Groupes particuliers de patients

Il n'existe aucune recommandation de dose spécifique pour les personnes âgées ou les patients présentant une affection rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

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 fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Mode d'administration

La gélule peut être ouverte et son contenu dispersé dans une petite quantité d'eau ou d'aliments juste avant la prise.

Orfadin est également disponible en suspension buvable à 4 mg/mL pour les patients pédiatriques ayant des difficultés à avaler les gélules.

Si le traitement par nitisinone est instauré avec de la nourriture, il est recommandé de le poursuivre dans les mêmes conditions, se référer à la rubrique 4.5.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les femmes recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance des taux de tyrosine plasmatique

Un examen oculaire avec lampe à fente est recommandé avant d'instaurer un traitement par nitisinone, puis régulièrement par la suite, au moins une fois par an. Un patient présentant des troubles visuels durant le traitement par nitisinone doit être rapidement examiné par un ophtalmologiste. Il faut impérativement déterminer si le patient adhère bien à son régime alimentaire et vérifier les concentrations plasmatiques en tyrosine. Un régime alimentaire à teneur encore plus faible en tyrosine et en phénylalanine devra être instauré si la concentration plasmatique en tyrosine dépasse 500 µmoles/L. Il est déconseillé de faire baisser la concentration plasmatique en tyrosine en réduisant ou en interrompant la nitisinone, car le trouble métabolique pourrait provoquer une détérioration de l'état clinique du patient.

Surveillance hépatique

La fonction hépatique doit être suivie régulièrement par les tests de la fonction hépatique et l'imagerie hépatique. Il est également recommandé de vérifier les concentrations sériques en alpha-fœtoprotéine. Une augmentation de la concentration sérique en alpha-fœtoprotéine peut indiquer que le traitement est inadapté. Les patients présentant une augmentation en alpha-fœtoprotéine ou des nodules hépatiques doivent toujours faire l'objet d'explorations complémentaires pour écarter la possibilité d'une tumeur hépatique maligne.

Surveillance des plaquettes sanguines et des leucocytes

Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux de plaquettes sanguines et de leucocytes, puisque quelques cas de thrombocytopénie et de leucopénie réversibles ont été observés lors de l'évaluation clinique.

Des visites de surveillance doivent être réalisées tous les 6 mois ; des intervalles plus rapprochés sont recommandés en cas d'effets indésirables.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

La nitisinone est un inhibiteur modéré du CYP 2C9. Le traitement par la nitisinone peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont métabolisés principalement via le CYP 2C9. En cas de traitement concomitant par la nitisinone et des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés via le CYP 2C9, tels que la warfarine et la phénytoïne, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la dose de ces médicaments coadministrés pourra être nécessaire (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La nitisinone est métabolisée *in vitro* par l'isoenzyme CYP 3A4 et il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose quand la nitisinone est coadministrée avec des inhibiteurs ou des inducteurs de cette enzyme.

D'après les données issues d'une étude d'interaction clinique effectuée avec 80 mg de nitisinone à l'état d'équilibre, la nitisinone est un inhibiteur modéré du CYP 2C9 (augmentation de l'ASC du tolbutamide d'un facteur 2,3). Le traitement par la nitisinone peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont métabolisés principalement via le CYP 2C9 (voir rubrique 4.4).

La nitisinone est un faible inducteur du CYP 2E1 (diminution de 30 % de l'ASC de la chlorzoxazone) et un faible inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3 (augmentation de l'ASC du furosémide d'un facteur 1,7), mais la nitisinone n'inhibe pas le CYP 2D6 (voir rubrique 5.2).

Aucune étude formelle portant sur des interactions avec l'alimentation n'a été réalisée avec les gélules d'Orfadin. Toutefois, la nitisinone a été coadministrée avec l'alimentation durant les études d'efficacité et de sécurité. De ce fait, si le traitement par la nitisinone avec les gélules d'Orfadin est instauré avec l'alimentation, il est recommandé de le poursuivre dans les mêmes conditions, se référer à la rubrique 4.2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la nitisinone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Orfadin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la nitisinone.

Allaitement

On ne sait pas si la nitisinone est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables post-nataux lors de l'exposition à la nitisinone via le lait maternel. En

conséquence, les mères recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter puisqu'un risque pour le nourrisson ne peut être exclu (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée démontrant que la nitisinone a un effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Orfadin a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les réactions indésirables touchant les yeux (voir rubrique 4.8) peuvent altérer la vision. Si la vision est altérée, le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser de machines jusqu'à ce que l'effet ait disparu.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Par son mode d'action, la nitisinone augmente les taux de tyrosine chez tous les patients traités par nitisinone. Les effets indésirables oculaires, tels que conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie et douleur oculaire, liés à des taux de tyrosine élevés sont par conséquent fréquents. Les autres effets indésirables fréquents comprennent : thrombocytopénie, leucopénie et granulocytopénie. Peu fréquemment, une dermatite exfoliative peut survenir.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous par classes de systèmes d'organes selon MedDRA et en fréquence absolue, sont basés sur les données issues d'un essai clinique et de l'utilisation après la commercialisation. La fréquence se définit comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopénie
	Peu fréquent	Leucocytose
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie, douleur oculaire
	Peu fréquent	Blépharite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite exfoliatrice, rash érythémateux, prurit
Investigations	Très fréquent	Taux de tyrosine élevés

Description de certains effets indésirables

Le traitement par nitisinone conduit à une augmentation des taux de tyrosine. Des taux élevés de tyrosine ont été associés à des effets indésirables oculaires tels qu'une opacité cornéenne et des lésions hyperkératosiques. Un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie en diminuant les taux de tyrosine (voir rubrique 4.4). Dans les études cliniques, les granulocytopénies n'étaient que peu fréquemment sévères ($< 0,5 \times 10^9/L$) et non associées à des infections. Les effets indésirables concernant la classe de systèmes d'organes selon MedDRA « Affections hématologiques et du système lymphatique » ont diminué lors d'un traitement continu par nitisinone.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité est principalement basé sur la population pédiatrique puisque le traitement par nitisinone doit être instauré dès que le diagnostic d'une tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1) est établi. Sur la base de l'étude clinique et des données après commercialisation, aucun élément

n'indique que le profil de sécurité est différent selon les sous-groupes de la population pédiatrique ou par rapport au profil de sécurité observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une ingestion accidentelle de nitisinone par un sujet suivant un régime alimentaire normal sans restriction en tyrosine et en phénylalanine conduit à une augmentation des taux en tyrosine. Des taux élevés en tyrosine ont été associés à une toxicité oculaire, cutanée et du système nerveux. Un apport restreint en tyrosine et en phénylalanine dans le régime alimentaire devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie. Aucune information concernant un traitement spécifique en cas de surdosage n'est disponible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits du tube digestif et du métabolisme, divers produits du tube digestif et du métabolisme, Code ATC : A16A X04.

Mécanisme d'action

Dans la tyrosinémie de type 1 (HT-1), l'anomalie biochimique est une carence en fumarylacétoacétate-hydrolase, qui est la dernière enzyme de la voie catabolique de la tyrosine. La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine chez les patients avec HT-1, la nitisinone empêche l'accumulation des produits intermédiaires toxiques, le maleylacétoacétate et le fumarylacétoacétate. Chez les patients avec HT-1, ces produits intermédiaires sont réduits en deux métabolites toxiques, la succinylacétone et le succinylacétoacétate. La succinylacétone inhibe la voie de synthèse des porphyrines, ce qui conduit à une accumulation de 5-aminolévulinate.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par la nitisinone normalise le métabolisme des porphyrines avec une activité normale de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire et un taux urinaire normal de 5-aminolévulinate, une excrétion urinaire de succinylacétone réduite, un taux plasmatique de tyrosine accru et une excrétion urinaire d'acides phénoliques accrue. Les données disponibles lors d'une étude clinique indiquent que la concentration urinaire de succinylacétone est redevenue normale chez plus de 90 % des patients au cours de la première semaine de traitement. La succinylacétone n'est détectable ni dans les urines ni dans le plasma lorsque la dose de nitisinone est correctement ajustée.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude clinique était ouverte et non contrôlée. La fréquence d'administration dans l'étude était de deux fois par jour. Les probabilités de survie après 2, 4 et 6 ans de traitement par nitisinone sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Étude NTBC (N = 250)			
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 %
Globalement	94 %	94 %	94 %

Les données issues d'une étude utilisée comme contrôle historique (van Spronsen et coll., 1994) ont mis en évidence la probabilité de survie suivante.

Âge à l'apparition des symptômes	1 an	2 ans
< 2 mois	38 %	29 %
> 2-6 mois	74 %	74 %
> 6 mois	96 %	96 %

Il a été mis en évidence que le traitement par la nitisinone réduit le risque de survenue d'un hépatome lorsqu'il est comparé aux données historiques avec régime alimentaire seul. Il a également été observé que l'instauration précoce du traitement réduisait encore plus ce risque de survenue d'un hépatome.

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de non-survenue d'un hépatome à 2, 4 et 6 ans pendant le traitement par la nitisinone chez les patients âgés de 24 mois ou moins au début du traitement et chez ceux âgés de plus de 24 mois au début du traitement :

Étude NTBC (N = 250)							
	Nombre de patients				Probabilité d'absence d'hépatome (intervalle de confiance à 95 %) à		
	au début	à 2 ans	à 4 ans	à 6 ans	2 ans	4 ans	6 ans
Tous les patients	250	155	86	15	98 % (95 ; 100)	94 % (90 ; 98)	91 % (81 ; 100)
Âge en début de traitement ≤ 24 mois	193	114	61	8	99 % (98 ; 100)	99 % (97 ; 100)	99 % (94 ; 100)
Âge en début de traitement > 24 mois	57	41	25	8	92 % (84 ; 100)	82 % (70 ; 95)	75 % (56 ; 95)

Lors d'une enquête internationale sur les patients avec HT-1 dont le traitement consistait en un régime alimentaire seul, il a été observé qu'un hépatome avait été diagnostiqué chez 18 % de l'ensemble des patients âgés de 2 ans et plus.

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 avec HT-1. Aucune différence cliniquement significative n'a été notée au niveau des effets indésirables ou des autres évaluations de la sécurité entre l'administration biquotidienne et l'administration quotidienne unique. Aucun patient n'a présenté de taux détectables de succinylacétone (SA) à la fin de la période de traitement avec administration quotidienne unique. L'étude indique qu'une administration quotidienne unique est sûre et efficace dans tous les groupes d'âge de patients. Les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg sont toutefois limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études formelles portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination n'ont pas été réalisées avec la nitisinone. Après administration d'une dose unique de gélules de nitisinone (1 mg/kg de poids corporel) chez 10 hommes volontaires sains, la demi-vie terminale (médiane) de la nitisinone dans le plasma était de 54 heures (allant de 39 à 86 heures). Une analyse pharmacocinétique sur la population a été effectuée une population regroupant 207 patients avec HT-1. Il a été montré que la clairance était de 0,0956 L/kg de poids corporel /jour et que la demi-vie était de 52,1 heures.

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes P450 ADNc-exprimées ont montré que le métabolisme ayant pour médiateur l'enzyme CYP 3A4 était limité.

D'après les données issues d'une étude d'interaction clinique effectuée avec 80 mg de nitisinone à l'état d'équilibre, la nitisinone a entraîné une augmentation d'un facteur 2,3 de l'ASC_∞ du tolbutamide, un substrat du CYP 2C9, ce qui indique une inhibition modérée du CYP 2C9. La nitisinone a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'ASC_∞ de la chlorzoxazone, ce qui indique une faible induction du CYP 2E1. La nitisinone n'inhibe pas le CYP 2D6 puisque l'ASC_∞ du métoprolol n'a pas été affectée par l'administration de la nitisinone. L'ASC_∞ du furosémide a augmenté d'un facteur 1,7, ce qui indique une faible inhibition des OAT1/OAT3 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

D'après les études *in vitro*, il n'est pas attendu que la nitisinone inhibe le métabolisme ayant pour médiateur les isoenzymes CYP 1A2, 2C19 ou 3A4, ni qu'elle induise les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5. La nitisinone ne devrait pas inhiber le transport ayant pour médiateur la P-gp, la BCRP ou l'OCT2. Aux concentrations plasmatiques atteintes dans la pratique clinique, la nitisinone ne devrait pas inhiber le transport ayant pour médiateur l'OATP1B1 et l'OATP1B3.

5.3 Données de sécurité préclinique

La nitisinone s'est avérée avoir un effet toxique sur l'embryon et le fœtus de souris et de lapin à des doses cliniquement pertinentes. Chez le lapin, la nitisinone a induit un effet dose-dépendant sur la survenue des malformations (hernie ombilicale et gastroschisis), ceci à partir d'une dose 2,5 fois plus forte que la dose maximale recommandée chez l'homme (2 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement pré- et post-natal chez la souris a mis en évidence une réduction du taux de survie et un ralentissement de la croissance des petits de la portée statistiquement significatifs durant la période de sevrage et ceci à des doses respectivement 125 fois et 25 fois plus fortes que la dose maximale recommandée chez l'homme, avec une tendance à un effet négatif sur la survie des petits à partir de la dose de 5 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition par le lait a conduit à une réduction du poids moyen des petits et à la survenue de lésions de la cornée.

Aucun effet mutagène n'a été observé ; par contre, une faible activité clastogène a été observée dans les études *in vitro*. Il n'y a eu aucun signe de génotoxicité *in vivo* (test du micronoyau chez la souris et test de synthèse de l'ADN non programmée du foie chez la souris). La nitisinone ne s'est pas révélée carcinogène au cours d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines chez les souris transgéniques (TgrasH2).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

amidon pré-gélatinisé (maïs)

Enveloppe de la gélule

gélatine

dioxyde de titane (E 171)

Encre d'impression

oxyde de fer noir (E 172),

gommes laques,

propylèneglycol

solution hydroxyde d'ammoniacale.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Au cours de la conservation, le patient peut conserver les gélules pendant une seule période de 2 mois (pour les gélules de 2 mg) ou de 3 mois (pour les gélules de 5 mg, 10 mg et 20 mg) à une température ne dépassant pas 25°C ; passé ce délai, le produit doit être jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité muni d'un capuchon inviolable en polyéthylène faible densité, contenant 60 gélules.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2005

Date du dernier renouvellement : 19 janvier 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orfadin 4 mg/mL suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 4 mg de nitisinone.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL contient :

0,7 mg (0,03 mmol) de sodium

500 mg de glycérol

1 mg de benzoate de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension opaque blanche légèrement visqueuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de patients adultes et pédiatriques (quel que soit l'âge) avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en association avec un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la nitisinone doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec HT-1.

Posologie

Le traitement de tous les génotypes de la maladie doit être instauré dès que possible pour prolonger la survie et éviter les complications telles qu'une insuffisance hépatique, un cancer du foie ou une maladie rénale. Le traitement par la nitisinone doit être associé à un régime alimentaire à faible teneur en phénylalanine et en tyrosine ; celui-ci sera suivi en contrôlant les taux plasmatiques en acides aminés (se référer aux rubriques 4.4 et 4.8).

La dose quotidienne initiale recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg de poids corporel à administrer par voie orale. La dose de nitisinone doit être adaptée à chaque patient. Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Ajustement de la dose

Dans le cadre de la surveillance régulière, il convient de surveiller la concentration urinaire de succinylacétone, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques ainsi que les concentrations en alpha-fœtoprotéine (se référer à la rubrique 4.4). Si la succinylacétone est encore détectable dans les urines un mois après l'instauration du traitement par la nitisinone, la dose de nitisinone devra être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel/jour. Il est possible qu'une dose de 2 mg/kg de poids

corporel /jour soit nécessaire, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques. Cette dose doit être considérée comme la dose maximale pour tous les patients.

En cas de réponse biochimique satisfaisante, la dose doit être ajustée uniquement en fonction du gain de poids corporel.

Toutefois, en plus des tests cités ci-dessus, pendant l'instauration du traitement, après le passage d'une administration biquotidienne à une administration quotidienne unique ou lors d'une détérioration, il s'avèrera parfois nécessaire de suivre plus attentivement tous les paramètres biochimiques disponibles [soit la concentration plasmatique en succinylacétone, la concentration urinaire en 5-aminolévulinate (ALA) et l'activité de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire].

Groupes particuliers de patients

Il n'existe aucune recommandation de dose spécifique pour les personnes âgées ou les patients présentant une affection rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

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 fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Mode d'administration

La suspension est administrée dans la bouche du patient, sans dilution, avec une seringue pour administration orale. Des seringues de 1 mL, 3 mL et 5 mL sont comprises dans la boîte pour mesurer la dose en mL conformément à la posologie prescrite. Elles sont graduées tous les 0,01 mL, 0,1 mL et 0,2 mL respectivement. Les tableaux ci-dessous indiquent la conversion des doses (mg/mL) pour les trois tailles de seringue.

Tableaux de conversion des doses correspondant aux trois tailles de seringue pour administration orale :

Seringue pour administration orale de 1 mL (graduée tous les 0,01 mL)	Dose d'Orfadin		Seringue pour administration orale de 3 mL (graduée tous les 0,1 mL)	Dose d'Orfadin		Seringue pour administration orale de 5 mL (graduée tous les 0,2 mL)	Dose d'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			

Informations importantes concernant les consignes d'utilisation :

Une remise en suspension est nécessaire avant chaque utilisation, par une agitation vigoureuse. Avant agitation, le médicament peut avoir l'aspect d'un agglomérat solide avec un surnageant légèrement opalescent. La dose doit être prélevée et administrée tout de suite après la remise en suspension.

Il est important de bien respecter les consignes indiquées dans la rubrique 6.6 pour la préparation et l'administration de la dose afin de garantir l'exactitude de la dose administrée.

Il est recommandé que le professionnel de santé conseille le patient ou le soignant sur l'utilisation des seringues pour administration orale pour garantir l'administration du volume correct et s'assurer que la prescription est donnée en mL.

Orfadin est également disponible en gélules de 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg, si l'on considère que cette présentation est plus adaptée pour le patient.

Il est recommandé de prendre la suspension buvable au cours des repas, voir rubrique 4.5.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Aucun(e) aiguille, tubulure pour perfusion ou autre dispositif d'administration parentérale ne doit être relié(e) à la seringue pour administration orale.

Orfadin est à administrer par voie orale uniquement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les femmes recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance des taux de tyrosine plasmatique

Un examen oculaire avec lampe à fente est recommandé avant d'instaurer un traitement par nitisinone, puis régulièrement par la suite, au moins une fois par an. Un patient présentant des troubles visuels durant le traitement par nitisinone doit être rapidement examiné par un ophtalmologiste. Il faut impérativement déterminer si le patient adhère bien à son régime alimentaire et vérifier les concentrations plasmatiques en tyrosine. Un régime alimentaire à teneur encore plus faible en tyrosine et en phénylalanine devra être instauré si la concentration plasmatique en tyrosine dépasse 500 μ moles/L. Il est déconseillé de faire baisser la concentration plasmatique en tyrosine en réduisant ou en interrompant la nitisinone, car le trouble métabolique pourrait provoquer une détérioration de l'état clinique du patient.

Surveillance hépatique

La fonction hépatique doit être suivie régulièrement par les tests de la fonction hépatique et l'imagerie hépatique. Il est également recommandé de vérifier les concentrations sériques en alpha-fœtoprotéine. Une augmentation de la concentration sérique en alpha-fœtoprotéine peut indiquer que le traitement est inadapté. Les patients présentant une augmentation en alpha-fœtoprotéine ou des nodules hépatiques doivent toujours faire l'objet d'explorations complémentaires pour écarter la possibilité d'une tumeur hépatique maligne.

Surveillance des plaquettes sanguines et des leucocytes

Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux de plaquettes sanguines et de leucocytes, puisque quelques cas de thrombocytopenie et de leucopénie réversibles ont été observés lors de l'évaluation clinique.

Des visites de surveillance doivent être réalisées tous les 6 mois ; des intervalles plus rapprochés sont recommandés en cas d'événements indésirables.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

La nitisinone est un inhibiteur modéré du CYP 2C9. Le traitement par la nitisinone peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont métabolisés principalement via le CYP 2C9. En cas de traitement concomitant par la nitisinone et des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés via le CYP 2C9, tels que la warfarine et la

phénytoïne, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la dose de ces médicaments coadministrés pourra être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Excipients à effet notoire :

Glycérol

Chaque mL contient 500 mg de glycérol. Une dose de 20 mL de suspension buvable (10 g de glycérol) ou plus, peut provoquer des céphalées, une gêne abdominale et une diarrhée.

Sodium

Chaque mL contient 0,7 mg (0,03 mmol) de sodium.

Benzoate de sodium

Chaque mL contient 1 mg de benzoate de sodium. 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). Il est donc très important de réaliser une surveillance étroite des taux plasmatiques de bilirubine chez le nouveau-né. Les taux de bilirubine doivent être mesurés avant le début du traitement : 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 l'aide d'une portion correctement pesée d'une gélule d'Orfadin doit être envisagé en lieu et place de la suspension buvable jusqu'au retour à la normale des taux plasmatiques de bilirubine non conjuguée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La nitisinone est métabolisée *in vitro* par l'isoenzyme CYP 3A4 et il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose quand la nitisinone est coadministrée avec des inhibiteurs ou des inducteurs de cette enzyme.

D'après les données issues d'une étude d'interaction clinique effectuée avec 80 mg de nitisinone à l'état d'équilibre, la nitisinone est un inhibiteur modéré du CYP 2C9 (augmentation de l'ASC du tolbutamide d'un facteur 2,3). Le traitement par la nitisinone peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont métabolisés principalement via le CYP 2C9 (voir rubrique 4.4).

La nitisinone est un faible inducteur du CYP 2E1 (diminution de 30 % de l'ASC de la chlorzoxazone) et un faible inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3 (augmentation de l'ASC du furosémide d'un facteur 1,7), mais la nitisinone n'inhibe pas le CYP 2D6 (voir rubrique 5.2).

L'alimentation n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la nitisinone sous forme de suspension buvable, mais la prise du médicament avec l'alimentation réduit la vitesse d'absorption et donne donc lieu à moins de fluctuations des concentrations sériques pendant l'intervalle de prise. Par conséquent, il est recommandé de prendre la suspension buvable au cours des repas ; voir rubrique 4.2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la nitisinone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Orfadin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la nitisinone.

Allaitement

On ne sait pas si la nitisinone est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables post-nataux lors de l'exposition à la nitisinone via le lait maternel. En conséquence, les mères recevant de la nitisinone ne doivent pas allaiter puisqu'un risque pour le nourrisson ne peut être exclu (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée démontrant que la nitisinone a un effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Orfadin a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les réactions indésirables touchant les yeux (voir rubrique 4.8) peuvent altérer la vision. Si la vision est altérée, le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser de machines jusqu'à ce que l'effet ait disparu.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Par son mode d'action, la nitisinone augmente les taux de tyrosine chez tous les patients traités par nitisinone. Les effets indésirables oculaires, tels que conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie et douleur oculaire, liés à des taux de tyrosine élevés sont par conséquent fréquents. Les autres effets indésirables fréquents comprennent : thrombocytopenie, leucopénie et granulocytopenie. Peu fréquemment, une dermatite exfoliative peut survenir.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous par classes de systèmes d'organes selon MedDRA et en fréquence absolue, sont basés sur les données issues d'un essai clinique et de l'utilisation après la commercialisation. La fréquence se définit comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopenie, leucopénie, granulocytopenie
	Peu fréquent	Leucocytose
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, opacité cornéenne, kératite, photophobie, douleur oculaire
	Peu fréquent	Blépharite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite exfoliatrice, rash érythémateux, prurit
Investigations	Très fréquent	Taux de tyrosine élevés

Description de certains effets indésirables

Le traitement par nitisinone conduit à une augmentation des taux de tyrosine. Des taux élevés de tyrosine ont été associés à des effets indésirables oculaires tels qu'une opacité cornéenne et des lésions hyperkératosiques. Un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie en diminuant les taux de tyrosine (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, les granulocytopenies n'étaient que peu fréquemment sévères ($< 0,5 \times 10^9/L$) et non associées à des infections. Les effets indésirables concernant la classe de systèmes d'organes selon MedDRA « Affections hématologiques et du système lymphatique » ont diminué lors d'un traitement continu par nitisinone.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité est principalement basé sur la population pédiatrique puisque le traitement par nitisinone doit être instauré dès que le diagnostic d'une tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1) est établi. Sur la base de l'étude clinique et des données après commercialisation, aucun élément n'indique que le profil de sécurité est différent selon les sous-groupes de la population pédiatrique ou par rapport au profil de sécurité observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une ingestion accidentelle de nitisinone par un sujet suivant un régime alimentaire normal sans restriction en tyrosine et en phénylalanine conduit à une augmentation des taux en tyrosine. Des taux élevés en tyrosine ont été associés à une toxicité oculaire, cutanée et du système nerveux. Un apport restreint en tyrosine et en phénylalanine dans le régime alimentaire devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie. Aucune information concernant un traitement spécifique en cas de surdosage n'est disponible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits du tube digestif et du métabolisme, divers produits du tube digestif et du métabolisme, Code ATC : A16A X04.

Mécanisme d'action

Dans la tyrosinémie de type 1 (HT-1), l'anomalie biochimique est une carence en fumarylacétoacétate-hydrolase, qui est la dernière enzyme de la voie catabolique de la tyrosine. La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine. En inhibant le catabolisme de la tyrosine chez les patients avec HT-1, la nitisinone empêche l'accumulation des produits intermédiaires toxiques, le maleylacétoacétate et le fumarylacétoacétate. Chez les patients avec HT-1, ces produits intermédiaires sont réduits en deux métabolites toxiques, la succinylacétone et le succinylacétoacétate. La succinylacétone inhibe la voie de synthèse des porphyrines, ce qui conduit à une accumulation de 5-aminolévulinate.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par la nitisinone normalise le métabolisme des porphyrines avec une activité normale de la porphobilinogène (PBG)-synthase érythrocytaire et un taux urinaire normal de 5-aminolévulinate, une excrétion urinaire de succinylacétone réduite, un taux plasmatique de tyrosine accru et une excrétion urinaire d'acides phénoliques accrue. Les données disponibles lors d'une étude clinique indiquent que la concentration urinaire de succinylacétone est redevenue normale chez plus de 90 % des patients au cours de la première semaine de traitement. La succinylacétone n'est détectable ni dans les urines ni dans le plasma lorsque la dose de nitisinone est correctement ajustée.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude clinique était ouverte et non contrôlée. La fréquence d'administration dans l'étude était de deux fois par jour. Les probabilités de survie après 2, 4 et 6 ans de traitement par nitisinone sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Étude NTBC (N = 250)			
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 %
Globalement	94 %	94 %	94 %

Les données issues d'une étude utilisée comme contrôle historique (van Spronsen et coll., 1994) ont mis en évidence la probabilité de survie suivante.

Âge à l'apparition des symptômes	1 an	2 ans
< 2 mois	38 %	29 %
> 2-6 mois	74 %	74 %
> 6 mois	96 %	96 %

Il a été mis en évidence que le traitement par la nitisinone réduit le risque de survenue d'un hépatome lorsqu'il est comparé aux données historiques avec régime alimentaire seul. Il a également été observé que l'instauration précoce du traitement réduisait encore plus ce risque de survenue d'un hépatome.

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de non-survenue d'un hépatome à 2, 4 et 6 ans pendant le traitement par la nitisinone chez les patients âgés de 24 mois ou moins au début du traitement et chez ceux âgés de plus de 24 mois au début du traitement :

Étude NTBC (N = 250)							
	Nombre de patients				Probabilité d'absence d'hépatome (intervalle de confiance à 95 %) à		
	au début	à 2 ans	à 4 ans	à 6 ans	2 ans	4 ans	6 ans
Tous les patients	250	155	86	15	98 % (95 ; 100)	94 % (90 ; 98)	91 % (81 ; 100)
Âge en début de traitement ≤ 24 mois	193	114	61	8	99 % (98 ; 100)	99 % (97 ; 100)	99 % (94 ; 100)
Âge en début de traitement > 24 mois	57	41	25	8	92 % (84 ; 100)	82 % (70 ; 95)	75 % (56 ; 95)

Lors d'une enquête internationale sur les patients avec HT-1 dont le traitement consistait en un régime alimentaire seul, il a été observé qu'un hépatome avait été diagnostiqué chez 18 % de l'ensemble des patients âgés de 2 ans et plus.

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 avec HT-1. Aucune différence cliniquement significative n'a été notée au niveau des effets indésirables ou des autres évaluations de la sécurité entre l'administration biquotidienne et l'administration quotidienne unique. Aucun patient n'a présenté de taux détectables de succinylacétone (SA) à la fin de la période de traitement avec administration quotidienne unique. L'étude indique qu'une administration quotidienne unique est sûre et efficace dans tous les groupes d'âge de patients. Les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg sont toutefois limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études formelles portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination n'ont pas été réalisées avec la nitisinone. Après administration d'une dose unique de gélules de nitisinone (1 mg/kg de poids corporel) chez 10 hommes volontaires sains, la demi-vie terminale (médiane) de la nitisinone dans le plasma était de 54 heures (allant de 39 à 86 heures). Une analyse pharmacocinétique sur la population a été effectuée une population regroupant 207 patients avec HT-1. Il a été montré que la clairance était de 0,0956 L/kg de poids corporel /jour et que la demi-vie était de 52,1 heures.

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes P450 ADNc-exprimées ont montré que le métabolisme ayant pour médiateur l'enzyme CYP 3A4 était limité.

D'après les données issues d'une étude d'interaction clinique effectuée avec 80 mg de nitisinone à l'état d'équilibre, la nitisinone a entraîné une augmentation d'un facteur 2,3 de l'ASC_∞ du tolbutamide, un substrat du CYP 2C9, ce qui indique une inhibition modérée du CYP 2C9. La nitisinone a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'ASC_∞ de la chlorzoxazone, ce qui indique une faible induction du CYP 2E1. La nitisinone n'inhibe pas le CYP 2D6 puisque l'ASC_∞ du métoprolol n'a pas été affectée par l'administration de la nitisinone. L'ASC_∞ du furosémide a augmenté d'un facteur 1,7, ce qui indique une faible inhibition des OAT1/OAT3 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

D'après les études *in vitro*, il n'est pas attendu que la nitisinone inhibe le métabolisme ayant pour médiateur les isoenzymes CYP 1A2, 2C19 ou 3A4, ni qu'elle induise les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5. La nitisinone ne devrait pas inhiber le transport ayant pour médiateur la P-gp, la BCRP ou l'OCT2. Aux concentrations plasmatiques atteintes dans la pratique clinique, la nitisinone ne devrait pas inhiber le transport ayant pour médiateur l'OATP1B1 et l'OATP1B3.

5.3 Données de sécurité préclinique

La nitisinone s'est avérée avoir un effet toxique sur l'embryon et le fœtus de souris et de lapin à des doses cliniquement pertinentes. Chez le lapin, la nitisinone a induit un effet dose-dépendant sur la survenue des malformations (hernie ombilicale et gastroschisis), ceci à partir d'une dose 2,5 fois plus forte que la dose maximale recommandée chez l'homme (2 mg/kg/jour).

Une étude sur le développement pré- et post-natal chez la souris a mis en évidence une réduction du taux de survie et un ralentissement de la croissance des petits de la portée statistiquement significatifs durant la période de sevrage et ceci à des doses respectivement 125 fois et 25 fois plus fortes que la dose maximale recommandée chez l'homme, avec une tendance à un effet négatif sur la survie des petits à partir de la dose de 5 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition par le lait a conduit à une réduction du poids moyen des petits et à la survenue de lésions de la cornée.

Aucun effet mutagène n'a été observé ; par contre, une faible activité clastogène a été observée dans les études *in vitro*. Il n'y a eu aucun signe de génotoxicité *in vivo* (test du micronoyau chez la souris et test de synthèse de l'ADN non programmée du foie chez la souris). La nitisinone ne s'est pas révélée carcinogène au cours d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines chez les souris transgéniques (TgrasH2).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Glycérol
Polysorbate 80
Benzoate de sodium (E211)
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Arôme fraise (artificiel)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture, la stabilité en cours d'utilisation est d'une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C ; passé ce délai, le produit doit être jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver en position verticale.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 100 mL en verre brun (type III) muni d'un bouchon à vis de sécurité enfant blanc en PEHD avec bague d'invulnérabilité. Chaque flacon contient 90 mL de suspension buvable.
Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon en PEBD et 3 seringues pour administration orale en polypropylène (PP) (1 mL, 3 mL et 5 mL).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Une remise en suspension est nécessaire avant chaque utilisation, par une agitation vigoureuse. Avant agitation, le médicament peut avoir l'aspect d'un agglomérat solide avec un surnageant légèrement opalescent. La dose doit être prélevée et administrée tout de suite après la remise en suspension. Il est important de bien respecter les consignes indiquées ci-dessous pour la préparation et l'administration de la dose afin de garantir l'exactitude de la dose administrée.

Trois seringues pour administration orale (1 mL, 3 mL et 5 mL) sont fournies pour mesurer la dose prescrite avec précision. Il est recommandé que le professionnel de santé conseille le patient ou le soignant sur l'utilisation des seringues pour administration orale afin de garantir l'administration du volume correct.

Comment préparer un flacon neuf de médicament pour la première utilisation :

Avant de prendre la première dose, le flacon doit être secoué vigoureusement car lors d'une conservation longue les particules forment un agglomérat solide au fond du flacon.



Figure A.

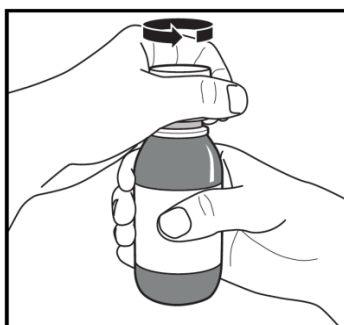


Figure B.

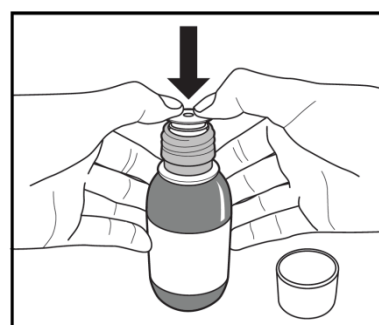


Figure C.

1. Le flacon doit être sorti du réfrigérateur et la date de sortie du réfrigérateur doit être notée sur l'étiquette du flacon.
2. Le flacon doit être secoué vigoureusement pendant **au moins 20 secondes** jusqu'à dispersion complète de l'agglomérat solide au fond du flacon (Figure A).
3. Le bouchon à vis de sécurité enfant doit être retiré en le poussant fermement vers le bas et en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Figure B).
4. Le flacon ouvert doit être placé en position verticale sur une table et l'adaptateur en plastique doit être fermement enfoncé sur le goulot du flacon aussi loin que possible (Figure C). Le flacon doit être refermé avec le bouchon à vis de sécurité enfant.

Pour les administrations suivantes, voir les instructions ci-dessous, dans « Comment préparer une dose de médicament ».

Comment préparer une dose de médicament

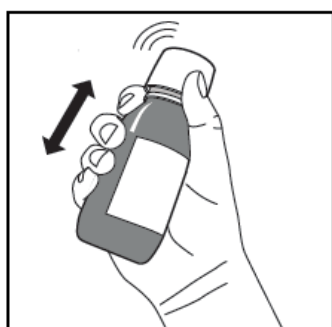


Figure D.

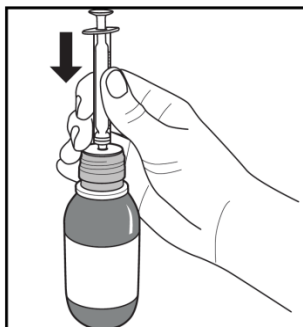


Figure E.

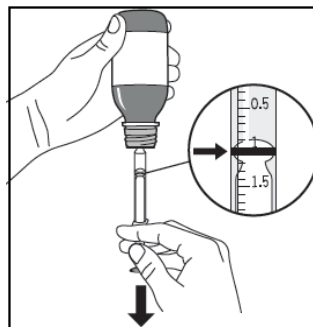


Figure F.

1. Le flacon doit être secoué vigoureusement **pendant au moins 5 secondes** (Figure D).
2. Immédiatement après, le flacon doit être ouvert en retirant le bouchon à vis de sécurité enfant.
3. Le piston doit être poussé à fond dans la seringue pour administration orale.
4. Le flacon doit être conservé en position verticale et la seringue doit être insérée dans le trou de l'adaptateur, en haut du flacon (Figure E).
5. Le flacon doit être retourné la tête en bas avec précaution en laissant la seringue en place (Figure F).
6. Afin de prélever la dose prescrite (mL), le piston doit être tiré **doucement** vers le bas jusqu'à ce que le bord supérieur de l'anneau noir soit exactement au niveau de la ligne indiquant la dose (Figure F). Si des bulles d'air sont présentes dans la seringue remplie, le piston doit être repoussé vers le haut jusqu'à ce que les bulles soient chassées. Le piston doit ensuite être tiré à nouveau vers le bas jusqu'à ce que le bord supérieur de l'anneau noir soit exactement au niveau de la ligne indiquant la dose.
7. Le flacon doit être remis à l'endroit et la seringue doit être retirée en la faisant tourner légèrement pour la sortir du flacon.
8. La dose doit être administrée immédiatement dans la bouche (sans dilution) pour éviter une agglutination dans la seringue. La seringue pour administration orale doit être vidée **lentement** pour permettre d'avaler ; un jet rapide du médicament peut provoquer une fausse route.
9. Le bouchon à vis de sécurité enfant doit être replacé tout de suite après utilisation. L'adaptateur du flacon ne doit pas être retiré.
10. Le flacon peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C ou au réfrigérateur.

Nettoyage

La seringue pour administration orale doit être nettoyée **immédiatement** à l'eau. Le corps et le piston doivent être séparés et rincés tous les deux à l'eau. Les éléments doivent être secoués pour éliminer l'excès d'eau et la seringue doit être mise à sécher telle quelle avant d'être remontée pour une prochaine utilisation.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/303/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2005
Date du dernier renouvellement : 19 janvier 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Gélules 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg :

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

Suspension buvable 4 mg/mL :

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orfadin Gélules 2 mg
Orfadin Gélules 5 mg
Orfadin Gélules 10 mg
Orfadin Gélules 20 mg
Nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 2 mg de nitisinone.
Chaque gélule contient 5 mg de nitisinone.
Chaque gélule contient 10 mg de nitisinone.
Chaque gélule contient 20 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Orfadin Gélules 2 mg
Orfadin Gélules 5 mg
Orfadin Gélules 10 mg
Orfadin Gélules 20 mg
Nitisinone
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. DATE DE PÉREMPTION

EXP

5. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

2 mg : A conserver au réfrigérateur. Le produit peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C ; passé ce délai, il doit être jeté.

Date de sortie du réfrigérateur :

5 mg, 10 mg, 20 mg : A conserver au réfrigérateur. Le produit peut être conservé pendant une seule période de 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C ; passé ce délai, il doit être jeté.

Date de sortie du réfrigérateur :

6. NUMÉRO DU LOT

Lot

7. CONTENU EN UNITÉ

60 gélules.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orfadin 4 mg/ml suspension buvable
Nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 4 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
1 flacon de 90 ml, 1 adaptateur pour flacon, 3 seringues pour administration orale (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice attentivement avant utilisation.
Voie orale uniquement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/303/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Orfadin 4 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orfadin 4 mg/ml suspension buvable
Nitisinone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 4 mg de nitisinone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
90 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice attentivement avant utilisation.
Voie orale uniquement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver en position verticale.
Le produit peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25 °C ; passé ce délai, il doit être jeté.
Date de sortie du réfrigérateur :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/303/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Orfadin 2 mg Gélules,
Orfadin 5 mg Gélules
Orfadin 10 mg Gélules
Orfadin 20 mg Gélules
nitisinone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Orfadin et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orfadin
3. Comment prendre Orfadin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Orfadin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orfadin et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Orfadin est la nitisinone. Ce médicament est utilisé pour traiter une maladie rare appelée tyrosinémie héréditaire de type 1 chez les adultes, les adolescents et les enfants (quel que soit l'âge).

Dans cette maladie, votre organisme ne peut pas entièrement dégrader la tyrosine, qui est un acide aminé (les acides aminés forment nos protéines), entraînant la formation de substances nocives. Ces substances s'accumulent dans votre organisme. Orfadin bloque la dégradation de la tyrosine et les substances nocives ne sont plus formées.

Vous devez suivre un régime alimentaire spécial lorsque vous prenez ce médicament parce que la tyrosine reste dans l'organisme. Ce régime spécial est basé sur de faibles teneurs en tyrosine et phénylalanine (un autre acide aminé).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orfadin

Ne prenez jamais Orfadin :

- si vous êtes allergique à la nitisinone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Grossesse et allaitement ».

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Orfadin.

- Un ophtalmologiste contrôlera vos yeux avant l'instauration de votre traitement par la nitisinone, puis régulièrement pendant le traitement. Si vous avez les yeux rouges ou toute autre

affection des yeux, contactez immédiatement votre médecin pour un examen oculaire. Des problèmes oculaires pourraient indiquer que le régime alimentaire n'est pas suffisamment bien contrôlé (voir la rubrique 4).

Durant le traitement, des prises de sang seront faites afin que votre médecin puisse vérifier si le traitement est adapté, et s'assurer qu'il n'y a pas d'effet indésirable éventuel provoquant des troubles sanguins.

Votre foie sera contrôlé à intervalles réguliers car cette maladie affecte le foie.

Votre médecin doit réaliser un suivi tous les 6 mois. Si vous ressentez des effets indésirables, des intervalles plus courts sont recommandés.

Autres médicaments et Orfadin

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Orfadin pourrait interférer avec les effets d'autres médicaments, tels que :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, par exemple) ;
- les médicaments contre les caillots sanguins (warfarine, par exemple).

Orfadin avec des aliments

Si vous commencez le traitement au cours d'un repas, il est recommandé de continuer à le prendre de la même façon pendant toute la durée du traitement.

Grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de ce médicament n'a pas été étudiée chez la femme enceinte et la femme allaitante.

Veillez contacter votre médecin si vous planifiez une grossesse. Si vous êtes enceinte, vous devrez en informer immédiatement votre médecin.

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Ne prenez jamais Orfadin ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des effets indésirables affectant votre vision, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que votre vision soit revenue à la normale (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

3. Comment prendre Orfadin

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement avec ce médicament doit être initié et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie (tyrosinémie héréditaire de type 1).

La dose quotidienne totale recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel administré par voie orale. Votre médecin ajustera la dose individuellement.

Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

Si vous avez du mal à avaler les gélules, vous pouvez ouvrir la gélule et mélanger la poudre dans une petite quantité d'eau ou d'aliments juste avant de la prendre.

Si vous avez pris plus d'Orfadin que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou pharmacien le plus rapidement possible.

Si vous oubliez de prendre Orfadin

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Orfadin

Si vous avez l'impression que le médicament ne produit pas l'effet escompté, parlez-en à votre médecin. Ne changez pas de dose et n'interrompez pas le traitement sans lui en avoir parlé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez des effets indésirables quelconques affectant les yeux, contactez immédiatement votre médecin pour réaliser un examen oculaire. Un traitement par nitisinone conduit à des taux élevés de tyrosine dans le sang, qui peuvent provoquer des symptômes oculaires. Les effets indésirables oculaires fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) provoqués par des taux élevés de tyrosine sont l'inflammation de l'œil (conjonctivite), l'opacité et l'inflammation de la cornée (kératite), la sensibilité à la lumière (photophobie) et des douleurs oculaires. L'inflammation de la paupière (blépharite) est un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables fréquents

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie) et de globules blancs (leucopénie), diminution de certains globules blancs (granulocytopénie).

Autres effets indésirables peu fréquents

- Augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose),
- Démangeaisons (prurit), inflammation cutanée (dermatite exfoliatrice), éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Orfadin

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Le produit peut être stocké pendant une seule période de 2 mois (pour les gélules de 2 mg) ou de 3 mois (pour les gélules de 5 mg, 10 mg et 20 mg) à une température ne dépassant pas 25°C ; après ce délai, il doit être jeté.

N'oubliez pas de noter la date à laquelle vous avez sorti le médicament du réfrigérateur sur le flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Orfadin

- La substance active est la nitisinone.
Orfadin 2 mg : Chaque gélule contient 2 mg de nitisinone.
Orfadin 5 mg : Chaque gélule contient 5 mg de nitisinone.
Orfadin 10 mg : Chaque gélule contient 10 mg de nitisinone.
Orfadin 20 mg : Chaque gélule contient 20 mg de nitisinone.

- Autres composants :
Contenu de la gélule :
amidon pré-gélatinisé (maïs).
Enveloppe de la gélule :
gélatine
dioxyde de titane (E 171).
Encre d'impression :
oxyde de fer (E 172)
gommes laques
propylène glycol
solution d'ammoniac

Comment se présente Orfadin et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont de couleur blanche opaque, portant la mention « NTBC » et le dosage, soit « 2 mg », « 5 mg », « 10 mg » ou « 20 mg » à l'encre noire. La gélule renferme une poudre blanche à blanc cassé.

Les gélules sont conditionnées dans des flacons en plastique munis de fermetures inviolables. Chaque flacon contient 60 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suède

Fabricant :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Notice : Information de l'utilisateur

Orfadin 4 mg/mL suspension buvable nitisinone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Orfadin et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orfadin
3. Comment prendre Orfadin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Orfadin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orfadin et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Orfadin est la nitisinone. Ce médicament est utilisé pour traiter une maladie rare appelée tyrosinémie héréditaire de type 1 chez les adultes, les adolescents et les enfants (quel que soit l'âge).

Dans cette maladie, votre organisme ne peut pas entièrement dégrader la tyrosine, qui est un acide aminé (les acides aminés forment nos protéines), entraînant la formation de substances nocives. Ces substances s'accumulent dans votre organisme. Orfadin bloque la dégradation de la tyrosine et les substances nocives ne sont plus formées.

Vous devez suivre un régime alimentaire spécial lorsque vous prenez ce médicament parce que la tyrosine reste dans l'organisme. Ce régime spécial est basé sur de faibles teneurs en tyrosine et phénylalanine (un autre acide aminé).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orfadin

Ne prenez jamais Orfadin :

- si vous êtes allergique à la nitisinone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Grossesse et allaitement ».

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Orfadin.

- Un ophtalmologiste contrôlera vos yeux avant l'instauration de votre traitement par la nitisinone, puis régulièrement pendant le traitement. Si vous avez les yeux rouges ou toute autre affection des yeux, contactez immédiatement votre médecin pour un examen oculaire. Des problèmes oculaires pourraient indiquer que le régime alimentaire n'est pas suffisamment bien contrôlé (voir la rubrique 4).

Durant le traitement, des prises de sang seront faites afin que votre médecin puisse vérifier si le traitement est adapté, et s'assurer qu'il n'y a pas d'effet indésirable éventuel provoquant des troubles sanguins.

Votre foie sera contrôlé à intervalles réguliers car cette maladie affecte le foie.

Votre médecin doit réaliser un suivi tous les 6 mois. Si vous ressentez des effets indésirables, des intervalles plus courts sont recommandés.

Autres médicaments et Orfadin

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Orfadin pourrait interférer avec les effets d'autres médicaments, tels que :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, par exemple) ;
- les médicaments contre les caillots sanguins (warfarine, par exemple).

Orfadin avec des aliments

Il est recommandé de prendre la suspension buvable au cours des repas.

Grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de ce médicament n'a pas été étudiée chez la femme enceinte et la femme allaitante.

Veillez contacter votre médecin si vous planifiez une grossesse. Si vous êtes enceinte, vous devrez en informer immédiatement votre médecin.

N'allaitez pas lorsque vous prenez ce médicament ; voir la rubrique « Ne prenez jamais Orfadin ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des effets indésirables affectant votre vision, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que votre vision soit revenue à la normale (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Orfadin contient du sodium, du glycérol et du benzoate de sodium

Ce médicament contient 0,7 mg (0,03 mmol) de sodium par mL.

Une dose de 20 mL de suspension buvable (10 g de glycérol) ou plus peut provoquer des maux de tête, une gêne abdominale et une diarrhée.

Le benzoate de sodium peut amplifier une jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme présentant déjà une jaunisse et entraîner un ictère nucléaire (lésions au niveau du cerveau dues aux dépôts de bilirubine dans le tissu cérébral). Les taux sanguins de bilirubine (substance responsable de la coloration jaune de la peau lorsqu'elle est présente en grande quantité) seront étroitement surveillés chez les nouveau-nés. Si les taux sont nettement supérieurs à ceux qu'ils devraient être, en particulier chez les bébés prématurés présentant des facteurs de risque tels qu'une acidose (pH trop faible dans le sang) et un faible taux d'albumine (une protéine du sang), il faudra envisager d'administrer le traitement par Orfadin sous forme de gélule au lieu de la suspension buvable jusqu'à ce que le taux plasmatique de bilirubine soit normalisé.

3. Comment prendre Orfadin

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Respectez bien les consignes indiquées ci-dessous pour la préparation et l'administration de la dose afin d'être sûr d'administrer la dose correcte.

Le traitement avec ce médicament doit être initié et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie (tyrosinémie héréditaire de type 1).

La dose quotidienne totale recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel administré par voie orale. Votre médecin ajustera la dose individuellement.

Il est recommandé d'administrer la dose une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel < 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez cette population de patients.

La suspension buvable est prise avec une seringue pour administration orale directement dans la bouche, sans dilution.

Orfadin ne doit pas être injecté. Ne fixez pas d'aiguille à la seringue.

Comment préparer la dose à administrer

La dose que votre médecin vous prescrit doit être donnée en **mL de suspension** et non en mg. Ceci car la seringue pour administration orale qui est utilisée pour prélever la dose correcte du flacon est graduée en mL. **Si votre prescription est en mg, contactez votre pharmacien ou votre médecin.**

La boîte contient un flacon de médicament muni d'un capuchon, d'un adaptateur de flacon et de trois seringues pour administration orale (1 mL, 3 mL et 5 mL). Utilisez toujours l'une des seringues fournies pour prendre le médicament.

- La seringue de 1 mL (la seringue la plus petite) est graduée de 0,1 mL à 1 mL avec des graduations secondaires de 0,01 mL. Elle est utilisée pour mesurer des doses de moins de ou jusqu'à 1 mL.
- La seringue de 3 mL (la seringue de taille moyenne), est graduée de 1 mL à 3 mL avec des graduations secondaires de 0,1 mL. Elle est utilisée pour mesurer des doses de plus de 1 mL et jusqu'à 3 mL.
- La seringue de 5 mL (la seringue pour administration orale la plus grande), est graduée de 1 à 5 mL avec des graduations secondaires de 0,2 mL. Elle est utilisée pour mesurer des doses de plus de 3 mL.

Il est important que vous utilisiez la bonne seringue pour prendre le médicament. Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous conseillera sur la seringue à utiliser selon la dose prescrite.

Comment préparer un flacon neuf de médicament pour la première utilisation :

Avant de prendre la première dose, secouez le flacon vigoureusement car des particules s'agglutinent en bas du flacon en cas de conservation à long terme. Suivez les instructions ci-dessous :



Figure A.



Figure B.

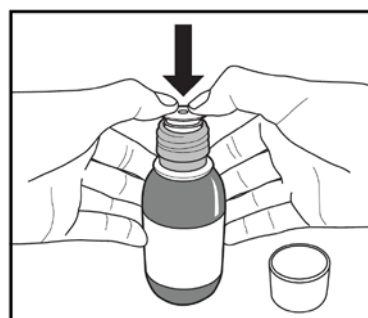


Figure C.

1. Sortir le flacon du réfrigérateur. Noter la date de sortie du réfrigérateur sur l'étiquette du flacon.
2. Secouer vigoureusement le flacon pendant **au moins 20 secondes** jusqu'à dispersion complète de l'agglomérat solide en bas du flacon (figure A).
3. Retirer 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 B).

4. Placer le flacon ouvert en position verticale sur une table. Enfoncer fermement l'adaptateur en plastique sur le goulot du flacon aussi loin que possible (figure C) et refermer le flacon avec le bouchon à vis de sécurité enfant.

Pour les administrations suivantes, voir les instructions ci-dessous, dans « Comment préparer une dose de médicament ».

Comment préparer une dose de médicament



Figure D.

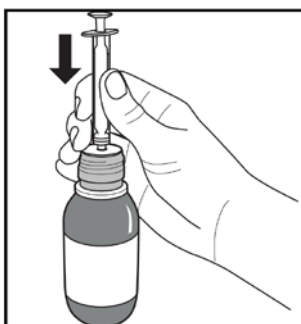


Figure E.

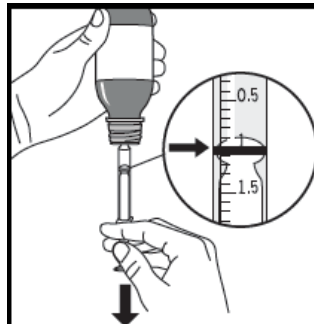


Figure F.

1. Secouer vigoureusement le flacon **pendant au moins 5 secondes** (figure D).
2. Immédiatement après, ouvrir le flacon en retirant le bouchon à vis de sécurité enfant.
3. Pousser à fond le piston dans la seringue pour administration orale.
4. Conserver le flacon en position verticale et insérer la seringue dans le trou de l'adaptateur, en haut du flacon (figure E).
5. Retourner avec précaution le flacon à l'envers en laissant la seringue en place (Figure F).
6. Afin de prélever la dose prescrite (mL), tirer **doucement** le piston vers le bas jusqu'à ce que le bord supérieur de l'anneau noir soit exactement au niveau de la ligne indiquant la dose (Figure F). Si des bulles d'air sont présentes dans la seringue remplie, repousser le piston vers le haut jusqu'à ce que les bulles soient chassées. Tirer ensuite à nouveau le piston vers le bas jusqu'à ce que le bord supérieur de l'anneau noir soit exactement au niveau de la ligne indiquant la dose.
7. Remettre le flacon à l'endroit. Retirer la seringue en la faisant tourner légèrement pour la sortir du flacon.
8. La dose doit être administrée dans la bouche immédiatement (sans dilution) pour éviter une agglutination dans la seringue. La seringue pour administration orale doit être vidée **lentement** pour permettre d'avaler ; un jet rapide du médicament peut provoquer un étouffement.
9. Replacer le bouchon à vis de sécurité enfant tout de suite après utilisation. L'adaptateur du flacon ne doit pas être retiré.
10. Le flacon peut être conservé à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C).

Nettoyage :

Nettoyer **immédiatement** la seringue pour administration orale à l'eau. Séparer le corps et le piston, et rincer les deux à l'eau. Retirer l'excès d'eau et laisser la seringue sécher telle quelle avant de la remonter pour une prochaine utilisation.

Si vous avez pris plus d'Orfadin que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou pharmacien le plus rapidement possible.

Si vous oubliez de prendre Orfadin

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Orfadin

Si vous avez l'impression que le médicament ne produit pas l'effet escompté, parlez-en à votre médecin. Ne changez pas de dose et n'interrompez pas le traitement sans lui en avoir parlé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez des effets indésirables quelconques affectant les yeux, contactez immédiatement votre médecin pour réaliser un examen oculaire. Un traitement par nitisinone conduit à des taux élevés de tyrosine dans le sang, qui peuvent provoquer des symptômes oculaires. Les effets indésirables oculaires fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) provoqués par des taux élevés de tyrosine sont l'inflammation de l'œil (conjonctivite), l'opacité et l'inflammation de la cornée (kératite), la sensibilité à la lumière (photophobie) et des douleurs oculaires. L'inflammation de la paupière (blépharite) est un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables fréquents

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie) et de globules blancs (leucopénie), diminution de certains globules blancs (granulocytopénie).

Autres effets indésirables peu fréquents

- Augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose),
- Démangeaisons (prurit), inflammation cutanée (dermatite exfoliatrice), éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Orfadin

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon en position verticale.

Après première ouverture, le produit peut être conservé pendant une seule période de 2 mois à une température ne dépassant pas 25°C ; passé ce délai, il doit être jeté.

N'oubliez pas de noter la date à laquelle vous avez sorti le médicament du réfrigérateur sur le flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Orfadin

- La substance active est la nitisinone. Chaque mL contient 4 mg de nitisinone.
- Les autres composants sont : hypromellose, glycérol (voir rubrique 2), polysorbate 80, benzoate de sodium (E211) (voir rubrique 2), acide citrique monohydraté, citrate de sodium (voir rubrique 2), arôme fraise (artificiel), eau purifiée.

Comment se présente Orfadin et contenu de l'emballage extérieur

La suspension buvable est une suspension opaque, blanche, légèrement épaisse. Avant de secouer le flacon, le médicament peut avoir la forme d'un agglomérat solide situé au fond du flacon et d'un liquide légèrement opalescent.

La suspension buvable est fournie dans flacon marron de 100 mL avec un bouchon à vis de sécurité enfant blanche. Chaque flacon contient 90 mL de suspension.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon et trois seringues pour administration orale.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suède

Fabricant :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.