

Orfadin - Informações essenciais compatíveis com o RCM

Nome do medicamento: Orfadin cápsulas 2 mg, 5 mg, 10 mg, ou 20 mg. Orfadin 4 mg/ml Suspensão oral. **Composição qualitativa e quantitativa:** Orfadin Cápsulas: cada cápsula contém 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de nitisinona. Orfadin Suspensão oral: 1 ml contém 4 mg de nitisinona. Excipientes com efeito conhecido: cada ml contém: sódio 0,7 mg (0,03 mmol), glicerol 500 mg e benzoato de sódio 1 mg. **Forma farmacêutica:** Orfadin Cápsulas: cápsulas brancas opacas (6x16 mm), contendo um pó branco a esbranquiçado. Orfadin Suspensão oral: suspensão opaca, branca, ligeiramente viscosa. **Indicações terapêuticas:** Tratamento de doentes adultos e pediátricos (em qualquer grupo etário) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em associação com a restrição dietética de tirosina e fenilalanina. Tratamento de doentes adultos com alcaptonúria (AKU). **Posologia e modo de administração:** Posologia HT-1 O tratamento com nitisinona deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com HT-1. O tratamento de todos os genótipos da doença deve ser iniciado o mais precocemente possível para aumentar a sobrevida global e evitar complicações como insuficiência hepática, cancro hepático e doença renal. Como adjuvante do tratamento com nitisinona, é necessária uma dieta com restrição de fenilalanina e tirosina que deve ser controlada pela monitorização dos aminoácidos plasmáticos. Dose inicial na HT-1 A dose diária inicial recomendada na população pediátrica e adulta é de 1 mg/kg do peso corporal para administração por via oral. A dose de nitisinona deve ser ajustada em função de cada indivíduo. Recomenda-se administrar a dose uma vez por dia. Contudo, devido aos dados limitados em doentes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de doentes. Ajuste da dose na HT-1 Durante a monitorização regular, é apropriado seguir a succinilacetona urinária, os valores da função hepática e os níveis da alfa-fetoproteína. Se a succinilacetona urinária ainda for detetada um mês após o início do tratamento com nitisinona, a dose de nitisinona deve ser aumentada para 1,5 mg/kg do peso corporal/dia. Pode ser necessária uma dose de 2 mg/kg do peso corporal/dia com base na avaliação de todos os parâmetros bioquímicos. Esta dose deve ser considerada como a dose máxima para todos os doentes. Se a resposta bioquímica for satisfatória, a dose só deve ser ajustada em função do aumento do peso corporal. No entanto, além dos testes acima indicados, durante o início da terapêutica, mude de uma administração de duas vezes por dia para uma vez por dia ou no caso de uma deterioração, pode ser necessário efetuar um controlo mais rigoroso de todos os parâmetros bioquímicos disponíveis (isto é, succinilacetona plasmática, 5-aminolevulinato (ALA) urinário e a atividade da porfobilinogénio (PBG)-sintase eritrocitária). AKU O tratamento com nitisinona deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com AKU. A dose recomendada na população adulta com AKU é de 10 mg uma vez por dia. Populações especiais Não há nenhuma recomendação de dose específica para idosos ou doentes com insuficiência renal ou hepática. População pediátrica HT-1: A recomendação de dose em mg/kg do peso corporal é a mesma em crianças e adultos. Contudo, devido aos dados limitados em doentes com peso corporal < 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de doentes. AKU: A segurança e eficácia de Orfadin em crianças com 0 a 18 anos de idade com AKU não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Modo de administração Orfadin cápsulas: A cápsula pode ser aberta e o conteúdo suspenso numa pequena quantidade de água ou na fórmula dietética imediatamente antes da ingestão. Orfadin também está disponível na forma de uma suspensão oral de 4 mg/ml para doentes pediátricos e outros doentes que têm dificuldade em engolir cápsulas. Orfadin Suspensão oral: A suspensão é administrada na boca do doente com uma seringa para uso oral sem diluição. São incluídas seringas para uso oral de 1,5 ml, 3 ml e 6 ml na embalagem para medir a dose em ml de acordo com a posologia prescrita. As seringas para uso oral têm graduações de 0,05 ml, 0,1 ml e 0,25 ml, respetivamente. Abaixo apresenta-se a conversão das doses (mg/ml) para os três tamanhos de seringas para uso oral. Seringa para uso oral de 1,5 ml (graduação de 0,05 ml): Dose de Orfadin: 1,00 mg = 0,25 ml; 1,20 mg = 0,30 ml; 1,40 mg = 0,35 ml; 1,60 mg = 0,40 ml; 1,80 mg = 0,45 ml; 2,00 mg = 0,50 ml; 2,20 mg = 0,55 ml; 2,40 mg = 0,60 ml; 2,60 mg = 0,65 ml; 2,80 mg = 0,70 ml; 3,00 mg = 0,75 ml; 3,20 mg = 0,80 ml; 3,40 mg = 0,85 ml; 3,60 mg = 0,90 ml; 3,80 mg = 0,95 ml; 4,00 mg = 1,00 ml. Seringa para uso oral de 3 ml (graduação de 0,1 ml): Dose de Orfadin: 4,0 mg = 1,0 ml; 4,5 mg = 1,1 ml; 5,0 mg = 1,3 ml; 5,5 mg = 1,4 ml; 6,0 mg = 1,5 ml; 6,5 mg = 1,6 ml; 7,0 mg = 1,8 ml; 7,5 mg = 1,9 ml; 8,0 mg = 2,0 ml; 8,5 mg = 2,1 ml; 9,0 mg = 2,3 ml; 9,5 mg = 2,4 ml; 10,0 mg = 2,5 ml; 10,5 mg = 2,6 ml; 11,0 mg = 2,8 ml; 11,5 mg = 2,9 ml; 12,0 mg = 3,0 ml. Seringa para uso oral de 6 ml (graduação de 0,25 ml) Dose de Orfadin: 12,0 mg = 3,00 ml; 13,0 mg = 3,25 ml; 14,0 mg = 3,50 ml; 15,0 mg = 3,75 ml; 16,0 mg = 4,00 ml; 17,0 mg = 4,25 ml; 18,0 mg = 4,50 ml; 19,0 mg = 4,75 ml; 20,0 mg = 5,00 ml; 21,0 mg = 5,25 ml; 22,0 mg = 5,50 ml; 23,0 mg = 5,75 ml; 24 mg = 6,00ml. Informação importante sobre as instruções de utilização: A redispersão é necessária antes de cada utilização mediante agitação vigorosa. Antes da redispersão, o medicamento pode apresentar-se como uma acumulação sólida com um sobrenadante ligeiramente opalescente. A dose deve ser retirada e administrada imediatamente após a redispersão. É importante seguir cuidadosamente as instruções para a preparação e administração da dose para assegurar a precisão das doses. Recomenda-se que o profissional de saúde aconselhe o doente ou o prestador de cuidados de saúde sobre como usar seringas para uso oral para garantir que o volume correto é administrado e a prescrição é feita em mililitros. Orfadin também está também disponível em cápsulas de 2 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg, caso seja considerado mais adequado para o doente. Recomenda-se que a suspensão oral seja tomada com alimentos. Precauções a tomar antes do manuseamento ou administração do medicamento Não se devem prender agulhas, tubos intravenosos ou quaisquer outros dispositivos à seringa para uso oral. Orfadin é apenas para uso oral. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. As mães medicadas com nitisinona não podem amamentar. **Efeitos indesejáveis:** Resumo do perfil de segurança Pelo seu modo de ação, a nitisinona aumenta os níveis de tirosina em todos os doentes tratados com nitisinona. As reações adversas relacionadas com os olhos, tais como conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia e dor ocular, relacionadas com níveis elevados de tirosina são, portanto, frequentes, tanto nos doentes com HT-1 como naqueles com AKU. Na população com HT-1, outras reações adversas frequentes incluem leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. A dermatite esfoliativa é pouco frequente. Lista de reações adversas As reações adversas indicadas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência absoluta baseiam-se em dados de ensaios clínicos em doentes com HT-1 e AKU e na utilização após a introdução no mercado na HT-1. A frequência é definida como: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Infeções e infestações: Bronquite, pneumonia: Frequentes na AKU¹; Doenças do sangue e do sistema linfático: Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia: Frequentes na HT-1; Leucocitose: Pouco frequentes na HT-1; Afeções oculares: Conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia: Frequentes na HT-1; Queratopatia: Muito frequentes na AKU²; Dor ocular: Frequentes na HT-1, Muito frequentes na AKU²; Blefarite: Pouco frequentes na HT-1; Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Dermatite esfoliativa, rash eritematoso: Pouco frequentes na HT-1; Prurido, erupção cutânea: Pouco frequentes na HT-1, Frequentes

na AKU¹; *Exames complementares de diagnóstico*: Níveis elevados de tirosina: **Muito frequentes na HT-1, Muito frequentes na AKU¹**.

¹A frequência baseia-se num estudo clínico na AKU.

²Níveis elevados de tirosina estão associados a reações adversas relacionadas com os olhos. Os doentes no estudo da AKU não tinham uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina. *Descrição de reações adversas selecionadas* O tratamento com nitisinona origina níveis elevados de tirosina. Níveis elevados de tirosina foram associados a reações adversas relacionadas com os olhos, tais como opacidades corneanas e lesões hiperqueratóticas em doentes com HT-1 e AKU. A restrição de tirosina e fenilalanina na dieta deve limitar a toxicidade associada a este tipo de tirosinemia com a diminuição dos níveis de tirosina. Em estudos clínicos da HT-1, a granulocitopenia foi apenas pouco frequentemente grave ($<0,5 \times 10^9/l$) e não esteve associada a infeções. As reações adversas que afetam as "Doenças do sangue e do sistema linfático", de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA, diminuíram durante o tratamento continuado com nitisinona. *População pediátrica* O perfil de segurança na HT-1 baseia-se principalmente na população pediátrica visto que o tratamento com nitisinona deve ser iniciado assim que for estabelecido o diagnóstico de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1). A partir do estudo clínico e dos dados após a introdução no mercado não existem indicações de que o perfil de segurança seja diferente nos vários subgrupos da população pediátrica ou que sejam diferentes do perfil de segurança de doentes adultos. *Notificação de suspeitas de reações adversas* A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**: Swedish Orphan Biovitrum International AB, SE-112 76 Estocolmo, Suécia. **Data de revisão do texto**: 03/07/2025. O RCM completo encontra-se disponível no *website* da Agência Europeia do Medicamento. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado. MSRM restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para efeitos de aquisição pelos hospitais do Sistema Nacional de Saúde, o medicamento Orfadin encontra-se disponível na indicação terapêutica aprovada. **Regime de comparticipação**: Orfadin tem avaliação prévia aprovada para a indicação terapêutica: Tratamento de doentes adultos e pediátricos (em qualquer grupo etário) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em associação com a restrição dietética de tirosina e fenilalanina.

Data: 14/07/2025

REF-7924 v4.0