

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

PrMDK-Nitisinone

Gélules de nitisinone

Gélules de 2, 5 10 et 20 mg

Classe ATC : A16AX04

Produits divers agissant sur le tube digestif et le métabolisme

MendeliKABS Inc.
4601, rue de Tonnancour
Saint-Hubert, Québec
Canada J3Y 9J3

Date de rédaction :
29 novembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 202740

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 9 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 10 |
| SURDOSAGE..... | 11 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 11 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 14 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 14 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 14 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 16 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 16 |
| ESSAIS CLINIQUES | 16 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 17 |
| TOXICOLOGIE | 17 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ... | 19 |

MDK-Nitisinone

Gélules de nitisinone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants |
|-----------------------|-------------------------------------|---|
| Orale | Gélules de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg | <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MDK-Nitisinone (nitisinone) est indiqué pour le traitement des patients atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1) combiné à une restriction de l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine.

Le traitement avec MDK-Nitisinone devrait être amorcé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HT-1.

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

Pédiatrie (moins de 18 ans) : Des études cliniques portant sur la nitisinone ont été menées chez des patients atteints d'HT-1 âgés de 0 à 21 ans [voir ESSAIS CLINIQUES].

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT de la présente monographie de produit.
- Les mères recevant MDK-Nitisinone ne devraient pas allaiter (voir **Femmes qui allaitent**)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Endocrinien/métabolisme

Concentrations plasmatiques élevées de tyrosine

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

L'apport alimentaire de tyrosine et de phénylalanine devrait être rapidement réévalué chez les patients atteints d'HT-1 qui suivent un traitement avec MDK-Nitisinone et qui développent des concentrations plasmatiques élevées de tyrosine. Des niveaux élevés de tyrosine ne devraient pas être abaissés en diminuant la dose de MDK-Nitisinone car ceci pourrait entraîner une détérioration de la condition clinique du patient.

Hématologique

Leucopénie et thrombocytopénie

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Neurologique

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

Ophthalmologique

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de la nitisinone chez les femmes enceintes. Des études chez les animaux ont démontré une toxicité reproductive [voir **TOXICOLOGIE**].

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

Femmes qui allaitent :

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

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

Pédiatrie :

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

Gériatrie :

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

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

Surveillance et essais de laboratoire

Succinylacétone, 5-ALA et PBG-synthase érythrocytaire

Surveiller la concentration plasmatique et/ou urinaire de succinylacétone et ajuster la dose de MDK-Nitisinone au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Considérer aussi l'activité du 5-aminolevulinate (ALA) urinaire et de la PBG-synthase érythrocytaire, particulièrement au début du traitement et lorsque la condition du patient se détériore, des situations où il pourrait s'avérer nécessaire de suivre de près les paramètres biochimiques.

Niveaux plasmatiques de tyrosine

Chez les patients atteints d'HT-1 qui suivent un traitement avec MDK-Nitisinone, la concentration plasmatique de tyrosine devrait faire l'objet d'un suivi régulier et demeurer inférieure à 500 µmol/L. Si le niveau de tyrosine plasmatique excède 500 µmol/L, un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine devrait être initié.

Surveillance hépatique

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

Numérations plaquettaires et leucocytaires

Des numérations plaquettaires et leucocytaires devraient être effectuées régulièrement pendant le traitement avec MDK-Nitisinone.

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

Des visites de suivi sont recommandées aux 6 mois, avec des intervalles plus courts entre les visites en cas d'effets indésirables.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

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

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

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

| | Nitisinone n = 207 (%) |
|--|---------------------------------------|
| Affections de l'œil | |
| Conjonctivite | 2 |
| Opacité cornéenne | 2 |
| Kératite | 2 |
| Photophobie | 2 |
| Blépharite | 1 |
| Douleur oculaire | 1 |
| Affections du sang et du système lymphatique | |
| Thrombocytopénie | 3 |
| Leucopénie | 3 |
| Granulocytopénie | 1 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Prurit | 1 |
| Dermatite exfoliatrice | 1 |
| Éruption maculopapuleuse | 1 |
| Investigations | |
| Niveaux élevés de tyrosine | >10 |

Les effets indésirables les plus graves signalés durant le traitement avec la nitisinone étaient la thrombocytopénie, la leucopénie et des affections de la vision et du système oculaire associées à des concentrations élevées de tyrosine [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Les symptômes oculaires ou liés à la vision ont été passagers chez la plupart des patients, avec une durée de moins d'une semaine; cependant, les symptômes de 6 patients ont perduré de 16 à 672 jours. Six patients ont souffert de thrombocytopénie et 3 d'entre eux ont présenté des numérations plaquettaires de 30 000/ μ L ou moins. Chez 4 patients atteints de thrombocytopénie,

les numérations plaquettaires sont revenues à la normale sans que des changements ne soient apportés à la dose de nitisinone. Chez 2 patients, les numérations plaquettaires sont revenues à la normale entre 2 semaines et 5 mois après l'interruption du traitement avec la nitisinone. Aucun patient n'a développé d'infection ou d'hémorragie causée par les épisodes de leucopénie et de thrombocytopénie.

Parmi les autres effets indésirables sévères signalés durant le traitement avec la nitisinone, on compte notamment des néoplasmes hépatiques, de l'insuffisance hépatique et des crises porphyriques. Les patients atteints de tyrosinémie hépatorénale de type 1 sont plus à risque de développer des crises porphyriques, des néoplasmes hépatiques et une insuffisance hépatique nécessitant une greffe du foie. Ces complications résultant de l'HT-1 ont été observées chez les patients traités avec la nitisinone pour une durée médiane de 22 mois au cours de l'essai clinique (13 % ont nécessité une greffe du foie, 7 % ont souffert d'insuffisance rénale, 5 % de néoplasmes hépatiques malins, 3 % de néoplasmes hépatiques bénins et 1 % de porphyrie).

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

Les effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients dans l'étude ouverte et non contrôlée, indépendamment du lien de causalité, incluaient :

Affections du sang et du système lymphatique : Anémie

Affections cardiaques : Cyanose

Affections endocrines : Hypoglycémie

Affections de l'œil : Affections rétinienne

Affections gastro-intestinales : Douleurs abdominales, diarrhée, énanthème, gastrite, gastro-entérite, hémorragies gastro-intestinales, méléna, décoloration des dents, constipation

Affections générales et conditions au site d'administration : Mort, transplantation élective

Affections hépatobiliaires : Hausse du taux d'enzymes hépatiques, affection de la fonction hépatique, élargissement du foie, cirrhose, hépatomégalie

Infections et infestations : Infection, septicémie, otite

Affections du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation, hypoglycémie, soif

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fracture pathologique

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

Affections du système nerveux : Convulsions, encéphalopathie, mal de tête, hyperkinésie, hypokinésie

Affections psychiatriques : Nervosité, somnolence

Affections rénales et urinaires : Hématurie

Affections du système reproducteur et des seins : Aménorrhée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Bronchite, insuffisance respiratoire

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Augmentations de tyrosine plasmatique

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

Thrombocytopénie et leucopénie

Des numérations plaquettaires et leucocytaires devraient être effectuées régulièrement pendant la thérapie [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, [Surveillance et essais de laboratoire](#)].

Effets indésirables au médicament après la mise en marché

Affections du système nerveux : Dysfonctionnement cognitif, difficultés d'apprentissage

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

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

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

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**), toutefois, dans le cadre des études sur l'HT-1, la nitisinone a généralement été administrée avec de la nourriture. Que le traitement avec MDK-Nitisinone ait été initié avec ou sans nourriture, il est recommandé de poursuivre la même pratique.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement de l'HT-1 avec MDK-Nitisinone devrait être initié aussitôt que possible afin d'accroître le taux de survie et d'éviter les complications telles que l'insuffisance hépatique, le néoplasme hépatique et l'insuffisance rénale.

L'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine doit être restreint durant le traitement avec MDK-Nitisinone. Il est recommandé de faire appel à un nutritionniste qualifié à travailler avec des enfants qui présentent des erreurs innées du métabolisme afin d'élaborer un plan nutritionnel faible en protéines restreint en tyrosine et en phénylalanine

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de départ recommandée de MDK-Nitisinone dans la population pédiatrique et adulte est de 1 mg/kg/jour, divisée en deux doses administrées oralement. La dose de nitisinone devrait être ajustée pour chaque patient.

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

Au début du traitement et durant les épisodes d'exacerbation aigus, en plus de la concentration plasmatique et urinaire de succinylacétone, il pourrait s'avérer nécessaire de suivre de près tous les paramètres biochimiques possibles, incluant l'activité du 5-aminolevulinate (5-ALA) urinaire et de la PBG-synthase érythrocytaire [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**].

Administration

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de la nitisinone. Cependant, dans le cadre des études cliniques, la nitisinone a généralement été administrée avec de la nourriture. Si au début du traitement la nitisinone a été administrée avec de la nourriture, il est recommandé de poursuivre la même pratique. Dans le cas des patients pédiatriques, les gélules peuvent être ouvertes pour suspendre le contenu dans une petite quantité d'eau ou de préparation pour nourrissons immédiatement avant l'administration.

SURDOSAGE

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

L'ingestion accidentelle de nitisinone chez des personnes qui ont une alimentation normale et qui ne limitent pas leur apport en tyrosine et en phénylalanine entraînera une hausse des concentrations de tyrosine. Des niveaux élevés de tyrosine ont été associés avec une toxicité oculaire, de la peau et du système nerveux [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Une restriction de l'apport alimentaire en tyrosine et phénylalanine devrait limiter la toxicité associée à ce type de tyrosinémie. Aucune information spécifique concernant le traitement d'une surdose n'est disponible.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La nitisinone inhibe le catabolisme de l'acide aminé tyrosine et peut entraîner des concentrations plasmatiques élevées de tyrosine. Par conséquent, lors du traitement avec la nitisinone, il est nécessaire de limiter l'apport alimentaire en tyrosine et en phénylalanine afin de prévenir la toxicité associée à des taux plasmatiques élevés de tyrosine [voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Pharmacocinétique

Patients atteints d'HT-1

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

Adultes en bonne santé

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

À la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg de MDK-Nitisinone chez 46 patients en bonne santé, la C_{max} était de 1104 mg/mL, le T_{max} était de 2.5 heures et la $T_{1/2}$ était de 63.7 heures.

Tableau 2 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de la nitisinone chez les patients atteints d'HT-1 et les adultes en santé

| | C_{max} ng/mL | T_{max} (h) | $AUC_{0-\infty}$ (units) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| Patients HT-1 | N/A | N/A | N/A | 21 |
| Adultes en santé | 1103,87 | 2,50 | 76 244,45 | 63,70 |

Absorption

Suivant l'administration de MDK-Nitisinone 10 mg à jeun, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est survenue approximativement après 2,50 heures (étendue : 0,750 – 2,50). Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au Tableau 2. Cette valeur de T_{max} signifie que la nitisinone est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle.

Distribution

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

Métabolisme

Les études *in vitro* ont démontré que la nitisinone est relativement stable dans les microsomes hépatiques humains avec un métabolisme mineur, possiblement par l'intermédiaire du CYP3A4. La nitisinone a montré une activité inhibitrice modérée sur le CYP2C9 (CI₅₀ = 46 µM), une faible inhibition de CYP2D6 et de CYP2E1 (CI₅₀ > 100 µM dans les deux cas) et n'a pas inhibé l'activité des CYP1A2, CYP2C19 ou CYP3A4 hépatiques humains [voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**].

Excrétion

Il a été montré que la demi-vie terminale (T_{1/2}) de MDK-Nitisinone chez les sujets en santé est de 63,70 heures. Le mécanisme d'élimination semble être via une hydroxylation suivie de l'excrétion dans l'urine et les selles.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Des patients pédiatriques atteints d'HT-1 âgés de 0 à 17 ans ont été traités avec la nitisinone [voir **ESSAIS CLINIQUES**]. Le suivi des niveaux sanguins et urinaires de succinylacétone est recommandé chez les enfants afin d'assurer un contrôle adéquat [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**]. Un nutritionniste qualifié à travailler avec des enfants qui présentent des erreurs innées du métabolisme devrait être consulté afin d'élaborer un plan nutritionnel faible en protéines restreint en tyrosine et en phénylalanine [voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**].

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

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

Race : Aucune étude n'a été menée sur l'incidence de la race sur la pharmacocinétique de la nitisinone.

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

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

Polymorphisme génétique : L'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de MDK-Nitisinone est inconnue.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Les gélules de 2 mg peuvent être conservées pour une période unique de 1 mois après ouverture, à température ambiante d'au plus 25°C, après quoi le produit doit être jeté.

Les gélules de 5, 10 et 20 mg peuvent être conservées pour une période unique de 3 mois après ouverture, à température ambiante d'au plus 25°C, après quoi le produit doit être jeté.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des produits médicamenteux inutilisés/expirés

Le rejet de substances pharmaceutiques dans l'environnement devrait être évité. Les médicaments ne devraient pas être jetés dans les eaux usées ni dans les déchets domestiques. Utilisez les systèmes de collecte en place dans votre région, le cas échéant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

MDK-Nitisinone est distribué sous forme de gélules de gélatine dure pour administration orale quotidienne.

Gélules de 2 mg : gélule blanche de gélatine dure qui porte l'inscription « 2 mg » imprimée à l'encre noire sur la coiffe et l'inscription « Nitisinone » sur le corps, contenant de la poudre blanche ou blanc cassé.

Gélules de 5 mg : gélule blanche de gélatine dure qui porte l'inscription « 5 mg » imprimée à l'encre noire sur la coiffe et l'inscription « Nitisinone » sur le corps, contenant de la poudre blanche ou blanc cassé.

Gélule de 10 mg : gélule blanche de gélatine dure qui porte l'inscription « 10 mg » imprimée à l'encre noire sur la coiffe et l'inscription « Nitisinone » sur le corps, contenant de la poudre blanche ou blanc cassé.

Gélule de 20 mg : gélule blanche de gélatine dure qui porte l'inscription « 20 mg » imprimée à l'encre noire sur la coiffe et l'inscription « Nitisinone » sur le corps, contenant de la poudre blanche ou blanc cassé.

Composition

Chaque gélule contient 2, 5, 10 ou 20 mg de nitisinone et de l'amidon de maïs pré-gélatinisé. L'enveloppe de la gélule contient de la gélatine et du dioxyde de titane. Les inscriptions sur les gélules sont à l'encre noire, qui contient de l'oxyde de fer et de la gomme-laque.

Conditionnement

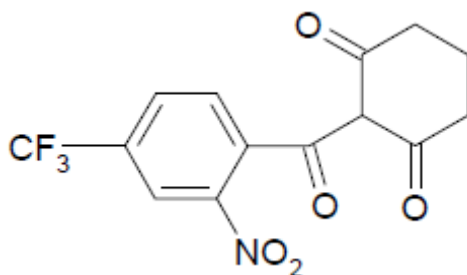
Les gélules sont conditionnées dans des flacons en PEHD à bouchon en PEBD qui contiennent 60 gélules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|-----------------------|--|
| Nom commun | nitisinone |
| Nom chimique : | 1,3-Cyclohexanedione, 2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl) cyclohexane-1,3-dione |
| Formule moléculaire : | C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₅ |
| Masse moléculaire : | 329,228 g/mol |
| Formule développée : | |



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

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de la nitisinone ont été analysées dans une étude ouverte et non contrôlée. L'*analyse principale* de l'étude portait sur 207 patients atteints d'HT-1 âgés de 0 à 21,7 ans au moment de leur admission à l'étude (âge médian de 9 mois), chez qui la présence de succinylacétone dans l'urine ou le sang a entraîné le diagnostic de l'HT-1. La dose initiale de nitisinone variait entre 0,6 et 1 mg/kg/jour et a été augmentée à 2 mg/kg/jour chez certains patients en fonction de leur poids ainsi que de marqueurs enzymatiques et biochimiques. La durée médiane du traitement était de 22,2 mois (étendue de 0,1 à 80 mois).

Les probabilités de survie après 2 et 4 ans de traitement avec la nitisinone sont résumées dans le Tableau 3 en incluant les données historiques des patients atteints d'HT-1 traités avec une restriction alimentaire seulement.

Table 3: Probabilités de survie, Patients atteints d'HT-1

| Population à l'étude | Patients traités avec nitisinone, Étude ouverte | | Contrôles historiques (van Spronsen <i>et al.</i> , 1994) | |
|---------------------------------|---|-------|---|------------------|
| | 2 ans | 4 ans | 2 ans | 4 ans |
| Âgés de 0-2 mois au début | 88% | 88% | 29% | 29% |
| Âgés de 0-6 mois au début | 94% | 94% | 74% ¹ | 60% ¹ |
| Âgés de plus de 6 mois au début | 97% | 93% | 96% | 96% |

¹ Patients âgés de 2-6 mois au début du traitement

Il a été déterminé que le traitement avec la nitisinone diminue le risque de développement de carcinome hépatocellulaire comparativement aux données historiques de traitement avec une restriction alimentaire seulement. L'initiation précoce du traitement a été associée à un risque encore moindre de développement de carcinome hépatocellulaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données pharmacodynamiques chez les patients atteints d'HT-1

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

Données pharmacocinétiques

Lors d'une étude menée sur 46 adultes en bonne santé, la demi-vie terminale était de 63,70 heures. Dans le cadre d'une autre étude, la demi-vie terminale observée était de 25,3 heures chez les enfants. La voie d'élimination semble être par hydroxylation suivie d'une excrétion dans l'urine et dans les selles.

TOXICOLOGIE

Toxicité à dose unique et doses multiples

La toxicité orale aiguë de la nitisinone était faible avec une dose létale médiane chez la souris de 600 mg/kg chez les mâles et de 800 mg/kg chez les femelles et entre 100-1000 mg/kg chez les rats. Des études limitées à doses multiples ont été menées chez la souris, le rat, le chien et le

singe. Chez le rat et le chien, de la toxicité oculaire (cataractes, inclusions cornéennes) a été observée à des doses comparables à l'exposition humaine.

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude à long terme chez les animaux n'a été effectuée afin d'évaluer le potentiel cancérogène de la nitisinone. La nitisinone n'était pas génotoxique dans le test de Ames et le test *in vivo* de synthèse d'ADN imprévue (UDS) dans le foie de souris. La nitisinone était mutagène dans le test de mutation directe de cellules de lymphome (L5178Y/TK^{+/+}) chez la souris et dans un test *in vivo* de micronoyau de moelle osseuse de souris.

Toxicité reproductive et développementale

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

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

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

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

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

**PrMDK-Nitisinone
Gélules de nitisinone**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MDK-Nitisinone et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MDK-Nitisinone.

Pourquoi MDK-Nitisinone est-il utilisé?

MDK-Nitisinone est utilisé pour le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1), en plus d'une diète limitée en tyrosine et en phénylalanine.

Comment MDK-Nitisinone agit-il?

MDK-Nitisinone arrête l'accumulation des substances toxiques qui causent les problèmes sévères aux reins et au foie chez les patients atteints d'HT-1. De cette façon, il prévient aussi les crises porphyriques associées à l'HT-1.

Quels sont les ingrédients de MDK-Nitisinone?

Ingrédient médicinal : nitisinone

Ingrédient non-médicinal : amidon de maïs, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, oxyde de fer

MDK-Nitisinone est offert dans les formes posologiques suivantes :

Gélules : 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg

Ne prenez-pas MDK-Nitisinone si :

- vous êtes allergiques (hypersensible) à la nitisinone ou à l'un des autres ingrédients de MDK-Nitisinone.
- vous allaitez. N'allaitiez pas lorsque vous prenez MDK-Nitisinone.

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

- vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse.

Autres mises en garde à connaître :

Changements alimentaires

La prise de MDK-Nitisinone peut causer des niveaux élevés de tyrosine dans votre sang, ce qui peut être toxique. En conséquence, lorsque vous prenez MDK-Nitisinone, vous devez limiter la quantité de tyrosine et de phénylalanine dans votre alimentation. Consultez votre professionnel

de la santé sur les aliments qui peuvent être consommés sans danger et quels aliments doivent être évités.

Problèmes oculaires

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

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

Comment prendre MDK-Nitisinone :

- MDK-Nitisinone est habituellement pris deux fois par jour.
- MDK-Nitisinone peut être pris avec ou sans nourriture, cependant, il doit toujours être pris de la même façon. Par conséquent, si vous commencez à prendre MDK-Nitisinone avec de la nourriture, vous devez toujours le prendre avec de la nourriture.
- Pour les jeunes enfants, il est possible d'ouvrir les gélules de MDK-Nitisinone et de mélanger le contenu dans une petite quantité d'eau ou de préparation pour nourrissons tout de suite avant l'utilisation.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous indiquera combien de MDK-Nitisinone vous devez prendre et quand le prendre.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous manquez une dose par moins de 12 heures par rapport au moment prévu, prenez-la aussitôt que vous vous en apercevez.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au MDK-Nitisinone?

En prenant MDK-Nitisinone, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, consultez votre professionnel de la santé.

MDK-Nitisinone peut causer des résultats de tests sanguins anormaux. Lorsque vous prenez MDK-Nitisinone, votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et va interpréter les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| <u>COURANT</u> Faible taux de plaquettes : apparition facile ou inhabituelle d'ecchymoses. Hémorragie dans la peau qui cause une éruption de taches mauve rougeâtre de la taille d'une tête d'épingle habituellement sur la partie inférieure de la jambe, saignements prolongés à la suite de coupures, saignements des gencives ou de nez, sang dans l'urine ou dans les selles. | | √ | |
| Faible taux de globules blancs : infections, fatigue, faiblesse, fièvre, maux et douleurs, symptômes pseudo-grippaux. | | √ | |
| Problèmes oculaires : rougeur, écoulements des yeux, irritation des yeux, sensation de brûlure aux yeux, vision brouillée, sensibilité à la lumière, zone trouble ou laiteuse sur l'œil, douleur oculaire, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil. | | √ | |
| <u>RARE</u> Problèmes cutanés : peau sèche, craquée ou squameuse, éruptions, petites bosses rouges plates, démangeaisons parfois graves, ampoules, écoulement de liquide et croûtes, enflure, sensation de brûlure, sensibilité au toucher, perte de cheveux par plaques. | | √ | |

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Les bouteilles ouvertes de 2 mg peuvent être gardées à la température ambiante (pas plus de 25°C) pendant 1 mois, puis jetées.

Les bouteilles ouvertes de 5, 10 et 20 mg peuvent être gardées à la température ambiante (pas plus de 25°C) pendant 3 mois, puis jetées.

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

Pour en savoir davantage au sujet de MDK-Nitisinone :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant www.mendelikabs.com. Vous pouvez également avoir accès à ce document en composant le 1-888-959-9987 ou en envoyant un courriel à contact@mendelikabs.com.

Le présent dépliant a été rédigé par MendeliKABS Inc.

Dernière révision : 29 novembre 2017