

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orfadin 2 mg cápsulas duras
Orfadin 5 mg cápsulas duras
Orfadin 10 mg cápsulas duras
Orfadin 20 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 2 mg de nitisinona.
Cada cápsula contiene 5 mg de nitisinona.
Cada cápsula contiene 10 mg de nitisinona.
Cada cápsula contiene 20 mg de nitisinona.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.
Cápsulas blancas opacas (6x16 mm) con la estampación “NTBC 2mg” en negro en el cuerpo de la cápsula.
Cápsulas blancas opacas (6x16 mm) con la estampación “NTBC 5mg” en negro en el cuerpo de la cápsula.
Cápsulas blancas opacas (6x16 mm) con la estampación “NTBC 10mg” en negro en el cuerpo de la cápsula.
Cápsulas blancas opacas (6x16 mm) con la estampación “NTBC 20mg” en negro en el cuerpo de la cápsula.
Las cápsulas contienen un polvo entre blanco y blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1)

Orfadin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Alcaptonuria (AKU)

Orfadin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con alcaptonuria (AKU).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

TH-1:

El tratamiento con nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TH-1.

El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad deberá iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal. Conjuntamente con el tratamiento con nitisinona, se requiere una dieta pobre en fenilalanina y tirosina, que se monitorizará controlando los aminoácidos plasmáticos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Dosis inicial en la TH-1

La dosis diaria inicial recomendada en la población pediátrica y adulta es de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso. Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

Ajuste de la dosis en la TH-1

Durante la monitorización periódica se deben hacer determinaciones de la succinilacetona en orina, pruebas de la función hepática y medir las concentraciones de alfa-fetoproteína (ver la sección 4.4). Si un mes después de iniciar el tratamiento con nitisinona se sigue detectando succinilacetona en orina, deberá aumentarse la dosis de nitisinona hasta 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Dependiendo de la evaluación de todos los parámetros bioquímicos, podría ser necesaria una dosis de 2 mg/kg de peso corporal al día. Esta dosis deberá considerarse como la dosis máxima para todos los pacientes. Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, deberá ajustarse la dosis sólo en función del aumento de peso corporal.

Sin embargo, además de las pruebas citadas más arriba, durante la iniciación del tratamiento, el cambio de dos veces al día a una vez al día o si existe deterioro, puede ser necesario controlar más exhaustivamente todos los parámetros bioquímicos (es decir, succinilacetona en plasma, 5-aminolevulinato (ALA) en orina y la actividad de la porfobilinógeno (PBG) sintasa en eritrocitos).

AKU:

El tratamiento con nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con AKU.

La dosis recomendada en la población adulta con AKU es de 10 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

No existen recomendaciones de dosificación específicas para los pacientes de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

TH-1: La recomendación de dosificación en mg/kg de peso corporal es la misma en niños/niñas que en adultos.

No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

AKU: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Orfadin en niños de 0 a 18 años con AKU. No se dispone de datos.

Forma de administración

La cápsula puede abrirse y su contenido puede dispersarse en una pequeña cantidad de agua o suplemento dietético inmediatamente antes de tomarla.

Orfadin también está disponible como suspensión oral de 4 mg/ml para pacientes pediátricos y otros pacientes que tienen dificultad para tragar cápsulas.

Se recomienda que, si se inicia el tratamiento de nitisinona con alimentos, se debe mantener de manera rutinaria (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos (ver las secciones 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberán realizarse visitas de revisión cada seis meses; en caso de producirse reacciones adversas se recomienda reducir los intervalos entre las visitas.

Control de los niveles plasmáticos de tirosina

Se recomienda la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento con nitisinona y a partir de entonces de manera regular, al menos una vez al año. Cualquier paciente que muestre trastornos visuales durante el tratamiento con nitisinona deberá ser examinado inmediatamente por un oftalmólogo.

TH-1: Se establecen como condiciones la adherencia del paciente al régimen dietético y la determinación de la concentración plasmática de tirosina. En el caso de que la concentración de tirosina plasmática supere los 500 micromoles/l, deberá establecerse una dieta más restrictiva en tirosina y fenilalanina. No se recomienda reducir la concentración plasmática de tirosina reduciendo o suspendiendo la nitisinona, puesto que el defecto metabólico podría provocar el deterioro del estado clínico del paciente.

AKU: en los pacientes que desarrollen queratopatías, deben controlarse las concentraciones plasmáticas de tirosina. Deberá establecerse una dieta restringida en tirosina y fenilalanina para mantener la concentración plasmática de tirosina por debajo de 500 micromoles/l. Además, deberá suspenderse temporalmente la nitisinona, que podrá reintroducirse cuando los síntomas se hayan resuelto.

Control hepático

TH-1: La función hepática deberá controlarse periódicamente mediante las pruebas de la función hepática y técnicas de imagen del hígado. También se recomienda controlar las concentraciones de alfa-fetoproteína sérica. El aumento de la concentración de alfa-fetoproteína sérica puede ser un signo de tratamiento inadecuado. Los pacientes con niveles crecientes de alfa-fetoproteína o con signos de nódulos hepáticos deberán ser evaluados para descartar un proceso hepático maligno.

Control de las plaquetas y leucocitos

Se recomienda controlar periódicamente el recuento de plaquetas y leucocitos tanto en pacientes con TH-1 como con AKU, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica de la TH-1.

Uso concomitante con otros medicamentos

La nitisinona es un inhibidor moderado de CYP 2C9. Por lo tanto, el tratamiento con nitisinona puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados fundamentalmente por CYP 2C9 administrados de forma concomitante. Los pacientes tratados con nitisinona que estén recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos de margen terapéutico estrecho y metabolizados por CYP 2C9, como la warfarina y la fenitoína, deben mantenerse bajo un control minucioso. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos administrados de forma concomitante (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La nitisinona se metaboliza *in vitro* por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

A partir de los datos de un estudio de interacciones clínicas con 80 mg de nitisinona en estado estacionario, la nitisinona es un inhibidor moderado de CYP 2C9 (aumento de 2, 3 veces del AUC de la tolbutamida), por lo que el tratamiento con nitisinona puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados fundamentalmente por CYP 2C9 administrados de forma concomitante (ver sección 4.4).

La nitisinona es un inductor débil de CYP 2E1 (reducción del 30% del AUC de la clorzoxazona) y un inhibidor débil de OAT1 y OAT3 (aumento de 1,7 veces del AUC de la furosemida), pero no inhibió CYP 2D6 (ver sección 5.2).

No se han realizado estudios formales de interacción con alimentos con Orfadin cápsulas duras. No obstante, la nitisinona se ha administrado junto con alimentos durante la generación de datos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que, si se inicia el tratamiento de nitisinona con Orfadin cápsulas duras con alimentos, se debe mantener de manera rutinaria (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar Orfadin durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con nitisinona. La nitisinona atraviesa la placenta humana.

Lactancia

Se desconoce si la nitisinona se excreta en la leche materna. Los estudios con animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición a nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos ya que no puede descartarse el riesgo para los lactantes (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

No existen datos sobre si la nitisinona afecta a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Orfadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las reacciones adversas que afectan al ojo (ver sección 4.8) pueden afectar a la visión. Si la visión se ve afectada, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que el episodio haya remitido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Por su mecanismo de acción la nitisinona aumenta los niveles de tirosina en todos los pacientes tratados. Por tanto, son frecuentes las reacciones adversas de carácter ocular, como conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia y dolor ocular, relacionadas con niveles elevados de tirosina tanto en pacientes con TH-1 como con AKU. En la población con TH-1, otras reacciones adversas frecuentes son trombocitopenia, leucopenia y granulocitopenia. Se puede producir dermatitis exfoliativa, aunque con poca frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas a continuación, según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta, se basan en los datos de ensayos clínicos en pacientes con TH-1 y AKU y en el uso posterior a la comercialización en la TH-1. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no es posible realizar ninguna estimación a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia en la TH-1	Frecuencia en la AKU ¹	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones		Frecuente	Bronquitis, neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente		Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Poco frecuente		Leucocitosis
Trastornos oculares	Frecuente		Conjunctivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia
		Muy frecuente ²	Queratopatía
	Frecuente	Muy frecuente ²	Dolor ocular
	Poco frecuente		Blefaritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente		Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso
	Poco frecuente	Frecuente	Prurito, exantema
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Muy frecuente	Concentraciones elevadas de tirosina

¹La frecuencia se basa en un estudio clínico en la AKU.

²Las concentraciones elevadas de tirosina se asocian a una reacción adversa relacionada con el ojo. Los pacientes del estudio de la AKU no seguían una dieta restringida en tirosina y fenilalanina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El tratamiento con nitisinona produce elevadas concentraciones de tirosina. Se ha asociado la presencia de elevadas concentraciones de tirosina con reacciones adversas de carácter ocular, como opacidad corneal y lesiones hiperqueratóticas en pacientes con TH-1 y AKU. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia al rebajar las concentraciones de tirosina (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos en la TH-1, la granulocitopenia intensa ($< 0,5 \times 10^9/l$) fue poco frecuente y no estuvo asociada a infecciones. Las reacciones adversas relacionadas con la categoría “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” de la clasificación de órganos del sistema MedDRA remitieron al continuar el tratamiento con nitisinona.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en la TH-1 está basado fundamentalmente en la población pediátrica, ya que el tratamiento con nitisinona se debe empezar tan pronto como se confirme el diagnóstico de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1). De los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización no se desprende que el perfil de seguridad sea diferente en los distintos subgrupos de la población pediátrica, ni diferente del perfil de seguridad en los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La ingestión accidental de nitisinona por individuos que toman dietas normales no restrictivas de tirosina y fenilalanina tendrá como consecuencia concentraciones elevadas de tirosina. Un nivel alto de tirosina se ha asociado con efectos tóxicos para los ojos, la piel y el sistema nervioso. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia. No se dispone de información sobre el tratamiento específico de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y metabólicos, varios productos del tracto alimentario y metabólicos, código ATC: A16A X04.

Mecanismo de acción

La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, el segundo paso en el metabolismo de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1 y AKU, la nitisinona impide la acumulación de metabolitos tóxicos en el flujo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa.

El defecto bioquímico en la TH-1 es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. De otro modo, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. La succinilacetona inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinato.

El defecto bioquímico en la AKU es un déficit de la homogentistato 1,2 dioxigenasa, la tercera enzima de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona impide la acumulación del metabolito lesivo ácido homogentísico (AHG) que, de otro modo, conduce a ocronosis de las articulaciones y el cartílago y, de esta manera, al desarrollo de las características clínicas de la enfermedad.

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con TH-1, el tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la porfobilinógeno sintasa eritrocítica y 5-aminolevulinato en orina son normales, se reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de tirosina y aumenta la excreción urinaria de ácidos fenólicos. Los datos obtenidos en un estudio clínico indican que en más del 90% de los pacientes la succinilacetona en orina se normalizó durante la primera semana de tratamiento. Si la dosis de nitisinona está adecuadamente ajustada, no se debería detectar succinilacetona en plasma ni en orina.

En los pacientes con AKU, el tratamiento con nitisinona reduce la acumulación de AHG. Los datos obtenidos en un estudio clínico muestran una reducción del 99,7% del AHG urinario y una reducción del 98,8% del AHG sérico, después del tratamiento con nitisinona en comparación con los pacientes control no tratados tras 12 meses de tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad en la TH-1

El estudio clínico fue un estudio abierto y no controlado. La frecuencia de administración en el estudio fue de dos veces al día. Las probabilidades de supervivencia después de 2, 4 y 6 años de tratamiento con nitisinona, se resumen en la tabla a continuación.

Estudio NTBC (N = 250)			
Edad al inicio del tratamiento	2 años	4 años	6 años
≤ 2 meses	93%	93%	93%
≤ 6 meses	93%	93%	93%
> 6 meses	96%	95%	95%
Total	94%	94%	94%

Los datos de un estudio utilizado como control histórico (van Spronsen y cols., 1994) mostraron la probabilidad de supervivencia indicada a continuación.

Edad al comienzo de los síntomas	1 año	2 años
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%
> 6 meses	96%	96%

También se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en comparación con los datos históricos correspondientes al tratamiento con dieta restrictiva exclusivamente. Se observó que la iniciación temprana del tratamiento reducía adicionalmente el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

En la tabla siguiente, se muestra la probabilidad de la ausencia de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) a los 2, 4 y 6 años durante el tratamiento con nitisinona en los pacientes de edad igual o inferior a 24 meses al inicio del tratamiento y en los mayores de 24 meses al inicio del tratamiento:

Estudio NTBC (N=250)							
	Número de pacientes a				Probabilidad de ausencia de CHC (intervalo de confianza del 95%) a		
	inicio	2 años	4 años	6 años	2 años	4 años	6 años
Todos los pacientes	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Edad de inicio ≤ 24 meses	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Edad de inicio > 24 meses	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

En un estudio internacional en pacientes con TH-1 tratados solamente con restricción dietética, se encontró que se había diagnosticado CHC en el 18% de los pacientes de edad igual o superior a 2 años.

Se realizó un estudio, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de la administración una vez al día comparado con la administración dos veces al día, en 19 pacientes con TH-1. No hubo diferencias clínicamente importantes con respecto a los AA u otras evaluaciones de seguridad entre la administración dos veces al día y la administración una vez al día. Ningún paciente tenía niveles detectables de succinilacetona (SA) al final del periodo de tratamiento una vez al día. El estudio indica que la administración una vez al día es segura y eficaz en pacientes de todas las edades. No obstante, los datos en los pacientes con un peso corporal < 20 kg son limitados.

Eficacia clínica y seguridad en la AKU

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de 10 mg de nitisinona una vez al día en el tratamiento de pacientes adultos con AKU en un estudio aleatorizado de grupos paralelos, con enmascaramiento para el evaluador y sin control de tratamiento, de 48 meses de duración en 138 pacientes (69 tratados con nitisinona). El criterio de valoración principal fue el efecto sobre los niveles urinarios de AHG; se observó una reducción del 99,7% tras el tratamiento con nitisinona en comparación con los pacientes control no tratados al cabo de 12 meses. Se constató que el tratamiento con nitisinona tiene un efecto positivo estadísticamente significativo sobre la puntuación cAKUSSI, la pigmentación ocular, la pigmentación del oído, la osteopenia de la cadera y el número de regiones espinales con dolor en comparación con el control no tratado. cAKUSSI es una puntuación compuesta que incluye la pigmentación ocular y del oído, los cálculos en el riñón y la próstata, la estenosis aórtica, la osteopenia, las fracturas óseas, las roturas de tendones/ligamentos/músculos, la cifosis, la escoliosis, los implantes de prótesis articulares y otras manifestaciones de la AKU. Así pues, los niveles reducidos de AHG en los pacientes tratados con nitisinona condujeron a una reducción del proceso ocrónico y de las manifestaciones clínicas, lo que apoya una menor progresión de la enfermedad.

Se notificaron acontecimientos oculares, como queratopatía y dolor ocular, infecciones, cefalea y aumento de peso, con una mayor incidencia en los pacientes tratados con nitisinona que en los pacientes no tratados. La queratopatía condujo a la suspensión temporal o definitiva en el 14% de los pacientes tratados con nitisinona, pero fue reversible al suspender la nitisinona.

No se dispone de datos en pacientes > 70 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios formales de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de nitisinona. En 10 voluntarios sanos varones, después de la administración de una dosis única (1 mg/kg de peso corporal) de cápsulas de nitisinona, la semivida terminal (mediana) de nitisinona en plasma fue 54 horas (intervalo de 39 a 86 horas). El análisis farmacocinético poblacional se ha realizado en un grupo de 207 pacientes con TH-1. El aclaramiento y la semivida fueron de 0,0956 l/kg de peso corporal al día y 52,1 horas respectivamente.

En los estudios *in vitro* utilizando microsomas de hepatocito humano y la expresión de cADN de enzimas P450, se ha determinado el metabolismo mediado por CYP 3A4.

A partir de los datos de un estudio de interacciones clínicas con 80 mg de nitisinona en estado estacionario, la nitisinona causó un aumento de 2,3 veces del AUC_{∞} del sustrato de CYP 2C9 tolbutamida, lo que indica una inhibición moderada de CYP 2C9. La nitisinona causó una reducción de aproximadamente el 30% del AUC_{∞} de la clorzoxazona, lo que indica una inducción débil de CYP 2E1. La nitisinona no inhibe CYP 2D6, ya que su administración no afectó al AUC_{∞} del metoprolol. El AUC_{∞} de la furosemida aumentó 1,7 veces, lo que indica una inhibición débil de OAT1/OAT3 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

A partir de los estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C19 o 3A4 ni que induzca CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5. No es previsible que la nitisinona inhiba el transporte mediado por P-gp, BCRP u OCT2 ni que las concentraciones plasmáticas de nitisinona alcanzadas en el entorno clínico inhiban el transporte mediado por OATP1B1 u OATP1B3.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado toxicidad embriofetal por nitisinona en ratón y conejo con dosis clínicamente importantes. En el conejo, la nitisinona produjo un aumento, dependiente de la dosis, de malformaciones (hernia umbilical y gastrosquisis) a partir de una dosis 2,5 veces superior al máximo de la dosis humana recomendada (2 mg/kg/día).

Un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en el ratón, mostró una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia y del crecimiento de las crías durante el período de destete con unos niveles de exposición 125 y 25 veces superiores, respectivamente, que la dosis humana máxima recomendada, con tendencia hacia un efecto negativo en la supervivencia de las crías empezando desde la dosis de 5 mg/kg/día. En ratas, la exposición a través de la leche produjo en las crías una reducción del peso medio y lesiones corneales.

En los estudios *in vitro* no se observó actividad mutagénica, aunque sí una débil actividad clastogénica. No hubo evidencia de genotoxicidad *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratón y ensayo de síntesis de DNA no programada en hepatocito de ratón). La nitisinona no mostró un potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos (TgrasH2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón, pregelatinizado (maíz)

Cubierta de la cápsula

gelatina

dióxido de titanio (E 171)

Impresión

óxido de hierro negro (E 172)

goma laca,

propilenglicol

ammoniumhydroksyd

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses (para cápsulas de 2 mg) o 3 meses (para cápsulas de 5 mg, 10 mg y 20 mg) a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual debe desechar el medicamento.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable. Cada frasco contiene 60 cápsulas.

Cada envase contiene 1 frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB

SE-112 76 Stockholm

Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/303/001

EU/1/04/303/002

EU/1/04/303/003

EU/1/04/303/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/ febrero/2005

Fecha de la última renovación: 19/enero /2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orfadin 4 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 4 mg de nitisinona.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene:

sodio 0,7 mg (0,03 mmol)

glicerol 500 mg

benzoato de sodio 1 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión blanca, opaca y ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1)

Orfadin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Alcaptonuria (AKU)

Orfadin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con alcaptonuria (AKU).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

TH-1:

El tratamiento con nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TH-1.

El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad deberá iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal. Conjuntamente con el tratamiento con nitisinona, se requiere una dieta pobre en fenilalanina y tirosina, que se monitorizará controlando los aminoácidos plasmáticos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Dosis inicial en la TH-1

La dosis diaria inicial recomendada en la población pediátrica y adulta es de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso. Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

Ajuste de la dosis en la TH-1

Durante la monitorización periódica se deben hacer determinaciones de la succinilacetona en orina, pruebas de la función hepática y medir las concentraciones de alfa-fetoproteína (ver la sección 4.4). Si un mes después de iniciar el tratamiento con nitisinona se sigue detectando succinilacetona en orina, deberá aumentarse la dosis de nitisinona hasta 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Dependiendo de la evaluación de todos los parámetros bioquímicos, podría ser necesaria una dosis de 2 mg/kg de peso corporal al día. Esta dosis deberá considerarse como la dosis máxima para todos los pacientes. Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, deberá ajustarse la dosis sólo en función del aumento de peso corporal.

Sin embargo, además de las pruebas citadas más arriba, durante la iniciación del tratamiento, el cambio de dos veces al día a una vez al día o si existe deterioro, puede ser necesario controlar más exhaustivamente todos los parámetros bioquímicos (es decir, succinilacetona en plasma, 5-aminolevulinato (ALA) en orina y la actividad de la porfobilinógeno (PBG) sintasa en eritrocitos).

AKU:

El tratamiento con nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con AKU.

La dosis recomendada en la población adulta con AKU es de 10 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

No existen recomendaciones de dosificación específicas para los pacientes de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

TH-1: La recomendación de dosificación en mg/kg de peso corporal es la misma en niños/niñas que en adultos.

No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

AKU: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Orfadin en niños de 0 a 18 años con AKU. No se dispone de datos.

Forma de administración

La suspensión se administra sin diluir en la boca del paciente por medio de una jeringa para uso oral. En el envase se incluyen jeringas para uso oral de 1 ml, 3 ml y 5 ml para poder medir la dosis en mililitros (ml) conforme a la posología prescrita. Las jeringas para uso oral están graduadas en intervalos de 0,01 ml, 0,1 ml y 0,2 ml, respectivamente. La tabla siguiente muestra la conversión de dosis (mg-ml) para los tres tamaños de jeringas para uso oral.

Tablas de conversión de dosis para los tres tamaños respectivos de jeringas para uso oral:

Jeringa para uso oral de 1 ml (graduación de 0,01 ml)	Dosis de Orfadin		Jeringa para uso oral de 3 ml (graduación de 0,1 ml)	Dosis de Orfadin		Jeringa para uso oral de 5 ml (graduación de 0,2 ml)	Dosis de 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			

Información importante sobre las instrucciones de uso:

Es necesario volver a dispersar el producto antes de cada uso mediante agitación vigorosa. Antes de volver a dispersarlo, el medicamento puede aparecer como una torta sólida con un sobrenadante ligeramente opalescente. La dosis se debe extraer y administrar inmediatamente después de volver a dispersar el producto. Es importante seguir cuidadosamente las instrucciones facilitadas en la sección 6.6 sobre preparación y administración de la dosis para asegurar la exactitud de la dosificación.

Se recomienda que el profesional sanitario indique al paciente o cuidador la forma de utilizar las jeringas para uso oral a fin de garantizar que se administre el volumen correcto y que la prescripción se administre en ml.

Orfadin también se presenta en cápsulas de 2 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg, si se consideran más adecuadas para el paciente.

Se recomienda que la suspensión oral se tome con alimentos, ver sección 4.5.

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento

No se debe acoplar a la jeringa para uso oral ninguna aguja, tubo intravenoso o dispositivo para administración parenteral.

Orfadin es solo para administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos (ver las secciones 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberán realizarse visitas de revisión cada seis meses; en caso de producirse reacciones adversas se recomienda reducir los intervalos entre las visitas.

Control de los niveles plasmáticos de tirosina

Se recomienda la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento con nitisinona y a partir de entonces de manera regular, al menos una vez al año. Cualquier paciente que muestre trastornos visuales durante el tratamiento con nitisinona deberá ser examinado inmediatamente por un oftalmólogo.

TH-1: Se establecen como condiciones la adherencia del paciente al régimen dietético y la determinación de la concentración plasmática de tirosina. En el caso de que la concentración de tirosina plasmática supere los 500 micromoles/l, deberá establecerse una dieta más restrictiva en tirosina y fenilalanina. No se recomienda reducir la concentración plasmática de tirosina reduciendo o suspendiendo la nitisinona, puesto que el defecto metabólico podría provocar el deterioro del estado clínico del paciente.

AKU: en los pacientes que desarrollen queratopatías, deben controlarse las concentraciones plasmáticas de tirosina. Deberá establecerse una dieta restringida en tirosina y fenilalanina para mantener la concentración plasmática de tirosina por debajo de 500 micromoles/l. Además, deberá suspenderse temporalmente la nitisinona, que podrá reintroducirse cuando los síntomas se hayan resuelto.

Control hepático

TH-1: La función hepática deberá controlarse periódicamente mediante las pruebas de la función hepática y técnicas de imagen del hígado. También se recomienda controlar las concentraciones de alfa-fetoproteína sérica. El aumento de la concentración de alfa-fetoproteína sérica puede ser un signo de tratamiento inadecuado. Los pacientes con niveles crecientes de alfa-fetoproteína o con signos de nódulos hepáticos deberán ser evaluados para descartar un proceso hepático maligno.

Control de las plaquetas y leucocitos

Se recomienda controlar periódicamente el recuento de plaquetas y leucocitos tanto en pacientes con TH-1 como con AKU, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica de la TH-1.

Uso concomitante con otros medicamentos

La nitisinona es un inhibidor moderado de CYP 2C9. Por lo tanto, el tratamiento con nitisinona puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados fundamentalmente por CYP 2C9 administrados de forma concomitante. Los pacientes tratados con nitisinona que estén recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos de margen terapéutico estrecho metabolizados por CYP 2C9, como la warfarina y la fenitoína, deben mantenerse bajo un control minucioso. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos administrados de forma concomitante (ver sección 4.5).

Excipientes con efecto conocido:

Glicerol

Cada ml contiene 500 mg. Una dosis de 20 ml de suspensión oral (10 g de glicerol) o más puede provocar cefalea, molestias de estómago y diarrea.

Sodio

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

Benzoato de sodio

Cada ml contiene 1 mg. El aumento de la bilirrubina tras su desplazamiento de la albúmina, causado por el ácido benzoico y sus sales, puede aumentar la ictericia en los neonatos ictericos prematuros o nacidos a término y derivar en kernícterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido encefálico). Tiene gran importancia, por tanto, el control estricto de los niveles plasmáticos de bilirrubina en el paciente neonato. Se deben medir los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento; en caso de concentraciones plasmáticas marcadamente elevadas de bilirrubina, especialmente en pacientes prematuros con factores de riesgo como acidosis o bajo nivel de albúmina, se debe considerar el tratamiento con una parte debidamente pesada de una cápsula de Orfadin en

lugar de la suspensión oral hasta que se normalicen las concentraciones plasmáticas de bilirrubina no conjugada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La nitisinona se metaboliza *in vitro* por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

A partir de los datos de un estudio de interacciones clínicas con 80 mg de nitisinona en estado estacionario, la nitisinona es un inhibidor moderado de CYP 2C9 (aumento de 2,3 veces del AUC de la tolbutamida), por lo que el tratamiento con nitisinona puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados fundamentalmente por CYP 2C9 administrados de forma concomitante (ver sección 4.4).

La nitisinona es un inductor débil de CYP 2E1 (reducción del 30% del AUC de la clorzoxazona) y un inhibidor débil de OAT1 y OAT3 (aumento de 1,7 veces del AUC de la furosemida), pero no inhibió CYP 2D6 (ver sección 5.2).

Los alimentos no influyen en la biodisponibilidad de la nitisinona, pero la ingestión junto con alimentos reduce la tasa de absorción y, en consecuencia, ocasiona menores fluctuaciones de las concentraciones séricas dentro de un intervalo posológico. Por consiguiente, se recomienda que la suspensión oral se tome con alimentos, ver sección 4.2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar Orfadin durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con nitisinona. La nitisinona atraviesa la placenta humana.

Lactancia

Se desconoce si la nitisinona se excreta en la leche materna. Los estudios con animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición a nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos ya que no puede descartarse el riesgo para los lactantes (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

No existen datos sobre si la nitisinona afecta a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Orfadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las reacciones adversas que afectan al ojo (ver sección 4.8) pueden afectar a la visión. Si la visión se ve afectada, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que el episodio haya remitido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Por su mecanismo de acción la nitisinona aumenta los niveles de tirosina en todos los pacientes tratados. Por tanto, son frecuentes las reacciones adversas de carácter ocular, como conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia y dolor ocular, relacionadas con niveles elevados de tirosina tanto en pacientes con TH-1 como con AKU. En la población con TH-1, otras reacciones adversas frecuentes son trombocitopenia, leucopenia y granulocitopenia. Se puede producir dermatitis exfoliativa, aunque con poca frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas a continuación, según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta, se basan en los datos de ensayos clínicos en pacientes con TH-1 y AKU y en el uso posterior a la comercialización en la TH-1. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no es posible realizar ninguna estimación a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia en la TH-1	Frecuencia en la AKU¹	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones		Frecuente	Bronquitis, neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente		Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Poco frecuente		Leucocitosis
Trastornos oculares	Frecuente		Conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia
		Muy frecuente ²	Queratopatía
	Frecuente	Muy frecuente ²	Dolor ocular
	Poco frecuente		Blefaritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente		Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso
	Poco frecuente	Frecuente	Prurito, exantema
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Muy frecuente	Concentraciones elevadas de tirosina

¹La frecuencia se basa en un estudio clínico en la AKU.

²Las concentraciones elevadas de tirosina se asocian a una reacción adversa relacionada con el ojo. Los pacientes del estudio de la AKU no seguían una dieta restringida en tirosina y fenilalanina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El tratamiento con nitisinona produce elevadas concentraciones de tirosina. Se ha asociado la presencia de elevadas concentraciones de tirosina con reacciones adversas de carácter ocular, como opacidad corneal y lesiones hiperqueratóticas en pacientes con TH-1 y AKU. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia al rebajar las concentraciones de tirosina (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos en la TH-1, la granulocitopenia intensa ($< 0,5 \times 10^9/l$) fue poco frecuente y no estuvo asociada a infecciones. Las reacciones adversas relacionadas con la categoría “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” de la clasificación de órganos del sistema MedDRA remitieron al continuar el tratamiento con nitisinona.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en la TH-1 está basado fundamentalmente en la población pediátrica, ya que el tratamiento con nitisinona se debe empezar tan pronto como se confirme el diagnóstico de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1). De los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización no se desprende que el perfil de seguridad sea diferente en los distintos subgrupos de la población pediátrica, ni diferente del perfil de seguridad en los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La ingestión accidental de nitisinona por individuos que toman dietas normales no restrictivas de tirosina y fenilalanina tendrá como consecuencia concentraciones elevadas de tirosina. Un nivel alto de tirosina se ha asociado con efectos tóxicos para los ojos, la piel y el sistema nervioso. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia. No se dispone de información sobre el tratamiento específico de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y metabólicos, varios productos del tracto alimentario y metabólicos, código ATC: A16A X04.

Mecanismo de acción

La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, el segundo paso en el metabolismo de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1 y AKU, la nitisinona impide la acumulación de metabolitos tóxicos en el flujo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa.

El defecto bioquímico en la TH-1 es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. De otro modo, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. La succinilacetona inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinato.

El defecto bioquímico en la AKU es un déficit de la homogentistato 1,2 dioxigenasa, la tercera enzima de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona impide la acumulación del metabolito lesivo ácido homogentísico (AHG) que, de otro modo, conduce a ocronosis de las articulaciones y el cartílago y, de esta manera, al desarrollo de las características clínicas de la enfermedad.

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con TH-1, el tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la porfobilinógeno sintasa eritrocítica y 5-aminolevulinato en orina son normales, se reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de tirosina y aumenta la excreción urinaria de ácidos fenólicos. Los datos obtenidos en un estudio clínico indican que en más del 90% de los pacientes la succinilacetona en orina se normalizó durante la primera semana de tratamiento. Si la dosis de nitisinona está adecuadamente ajustada, no se debería detectar succinilacetona en plasma ni en orina.

En los pacientes con AKU, el tratamiento con nitisinona reduce la acumulación de AHG. Los datos obtenidos en un estudio clínico muestran una reducción del 99,7% del AHG urinario y una reducción del 98,8% del AHG sérico, después del tratamiento con nitisinona en comparación con los pacientes control no tratados tras 12 meses de tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad en la TH-1

El estudio clínico fue un estudio abierto y no controlado. La frecuencia de administración en el estudio fue de dos veces al día. Las probabilidades de supervivencia después de 2, 4 y 6 años de tratamiento con nitisinona, se resumen en la tabla a continuación.

Estudio NTBC (N = 250)			
Edad al inicio del tratamiento	2 años	4 años	6 años
≤ 2 meses	93%	93%	93%
≤ 6 meses	93%	93%	93%
> 6 meses	96%	95%	95%
Total	94%	94%	94%

Los datos de un estudio utilizado como control histórico (van Spronsen y cols., 1994) mostraron la probabilidad de supervivencia indicada a continuación.

Edad al comienzo de los síntomas	1 año	2 años
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%
> 6 meses	96%	96%

También se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en comparación con los datos históricos correspondientes al tratamiento con dieta restrictiva exclusivamente. Se observó que la iniciación temprana del tratamiento reducía adicionalmente el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

En la tabla siguiente, se muestra la probabilidad de la ausencia de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) a los 2, 4 y 6 años durante el tratamiento con nitisinona en los pacientes de edad igual o inferior a 24 meses al inicio del tratamiento y en los mayores de 24 meses al inicio del tratamiento:

Estudio NTBC (N=250)							
	Número de pacientes a				Probabilidad de ausencia de CHC (intervalo de confianza del 95%) a		
	inicio	2 años	4 años	6 años	2 años	4 años	6 años
Todos los pacientes	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Edad de inicio ≤ 24 meses	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Edad de inicio > 24 meses	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

En un estudio internacional en pacientes con TH-1 tratados solamente con restricción dietética, se encontró que se había diagnosticado CHC en el 18% de los pacientes de edad igual o superior a 2 años.

Se realizó un estudio, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de la administración una vez al día comparado con la administración dos veces al día, en 19 pacientes con TH-1. No hubo diferencias clínicamente importantes con respecto a los AA u otras evaluaciones de seguridad entre la administración dos veces al día y la administración una vez al día. Ningún paciente tenía niveles detectables de succinilacetona (SA) al final del periodo de tratamiento una vez al día. El estudio indica que la administración una vez al día es segura y eficaz en pacientes de todas las edades. No obstante, los datos en los pacientes con un peso corporal < 20 kg son limitados.

Eficacia clínica y seguridad en la AKU

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de 10 mg de nitisinona una vez al día en el tratamiento de pacientes adultos con AKU en un estudio aleatorizado de grupos paralelos, con enmascaramiento para

el evaluador y sin control de tratamiento, de 48 meses de duración en 138 pacientes (69 tratados con nitisinona). El criterio de valoración principal fue el efecto sobre los niveles urinarios de AHG; se observó una reducción del 99,7% tras el tratamiento con nitisinona en comparación con los pacientes control no tratados al cabo de 12 meses. Se constató que el tratamiento con nitisinona tiene un efecto positivo estadísticamente significativo sobre la puntuación cAKUSI, la pigmentación ocular, la pigmentación del oído, la osteopenia de la cadera y el número de regiones espinales con dolor en comparación con el control no tratado. cAKUSI es una puntuación compuesta que incluye la pigmentación ocular y del oído, los cálculos en el riñón y la próstata, la estenosis aórtica, la osteopenia, las fracturas óseas, las roturas de tendones/ligamentos/músculos, la cifosis, la escoliosis, los implantes de prótesis articulares y otras manifestaciones de la AKU. Así pues, los niveles reducidos de AHG en los pacientes tratados con nitisinona condujeron a una reducción del proceso ocrónico y de las manifestaciones clínicas, lo que apoya una menor progresión de la enfermedad.

Se notificaron acontecimientos oculares, como queratopatía y dolor ocular, infecciones, cefalea y aumento de peso, con una mayor incidencia en los pacientes tratados con nitisinona que en los pacientes no tratados. La queratopatía condujo a la suspensión temporal o definitiva en el 14% de los pacientes tratados con nitisinona, pero fue reversible al suspender la nitisinona.

No se dispone de datos en pacientes > 70 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios formales de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de nitisinona. En 10 voluntarios sanos varones, después de la administración de una dosis única (1 mg/kg de peso corporal) de cápsulas de nitisinona, la semivida terminal (mediana) de nitisinona en plasma fue 54 horas (intervalo de 39 a 86 horas). El análisis farmacocinético poblacional se ha realizado en un grupo de 207 pacientes con TH-1. El aclaramiento y la semivida fueron de 0,0956 l/kg de peso corporal al día y 52,1 horas respectivamente.

En los estudios *in vitro* utilizando microsomas de hepatocito humano y la expresión de cADN de enzimas P450, se ha determinado el metabolismo mediado por CYP 3A4.

A partir de los datos de un estudio de interacciones clínicas con 80 mg de nitisinona en estado estacionario, la nitisinona causó un aumento de 2,3 veces del AUC_{∞} del sustrato de CYP 2C9 tolbutamida, lo que indica una inhibición moderada de CYP 2C9. La nitisinona causó una reducción de aproximadamente el 30% del AUC_{∞} de la clorzoxazona, lo que indica una inducción débil de CYP 2E1. La nitisinona no inhibe CYP 2D6, ya que su administración no afectó al AUC_{∞} del metoprolol. El AUC_{∞} de la furosemida aumentó de 1,7 veces, lo que indica una inhibición débil de OAT1/OAT3 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

A partir de los estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C19 o 3A4 ni que induzca CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5. No es previsible que la nitisinona inhiba el transporte mediado por P-gp, BCRP u OCT2 ni que las concentraciones plasmáticas de nitisinona alcanzadas en el entorno clínico inhiban el transporte mediado por OATP1B1 u OATP1B3.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado toxicidad embriofetal por nitisinona en ratón y conejo con dosis clínicamente importantes. En el conejo, la nitisinona produjo un aumento, dependiente de la dosis, de malformaciones (hernia umbilical y gastrosquisis) a partir de una dosis 2,5 veces superior al máximo de la dosis humana recomendada (2 mg/kg/día).

Un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en el ratón, mostró una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia y del crecimiento de las crías durante el período de destete con unos niveles de exposición 125 y 25 veces superiores, respectivamente, que la dosis humana máxima recomendada, con tendencia hacia un efecto negativo en la supervivencia de las crías

empezando desde la dosis de 5 mg/kg/día. En ratas, la exposición a través de la leche produjo en las crías una reducción del peso medio y lesiones corneales.

En los estudios *in vitro* no se observó actividad mutagénica, aunque sí una débil actividad clastogénica. No hubo evidencia de genotoxicidad *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratón y ensayo de síntesis de DNA no programada en hepatocito de ratón). La nitisinona no mostró un potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos (TgrasH2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa
Glicerol
Polisorbato 80
Benzoato de sodio (E211)
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Aroma de fresa (artificial)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la primera apertura, la estabilidad en uso es de un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener en posición vertical.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 100 ml de vidrio de color topacio (tipo III) con un cierre de rosca blanco de seguridad de polietileno de alta densidad a prueba de niños y precinto antimanipulación. Cada frasco contiene 90 ml de suspensión oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (PP) (de 1 ml, 3 ml y 5 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es necesario volver a dispersar el producto antes de cada uso mediante agitación vigorosa. Antes volver a dispersarlo, el medicamento puede aparecer como una torta sólida con un sobrenadante ligeramente opalescente. La dosis se debe extraer y administrar inmediatamente después de volver a dispersar el producto. Es importante seguir cuidadosamente las instrucciones facilitadas a continuación sobre preparación y administración de la dosis para asegurar la exactitud de la dosificación.

Se suministran jeringas para uso oral de 3 capacidades (1 ml, 3 ml y 5 ml) para una medición exacta de la dosis prescrita. Se recomienda que el profesional sanitario indique al paciente o cuidador la forma de utilizar las jeringas para uso oral a fin de garantizar que se administre el volumen correcto.

Cómo preparar un nuevo frasco del medicamento para utilizarlo por primera vez:

Antes de tomar la primera dosis, debe agitarse el frasco vigorosamente, ya que durante el almacenamiento prolongado las partículas forman una torta sólida en el fondo del frasco.

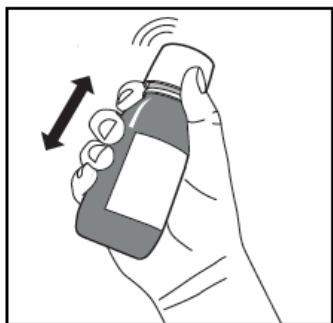


Figura A.

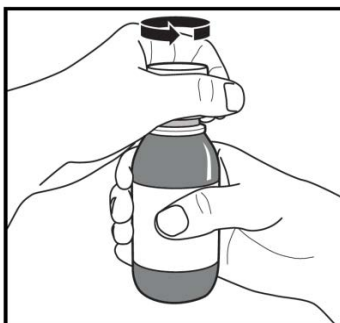


Figura B.

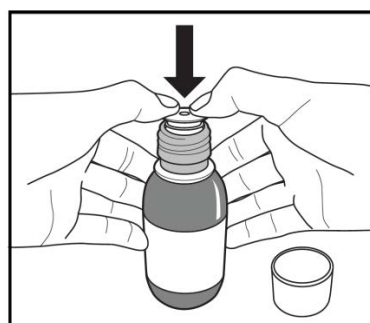


Figura C.

1. Sacar el frasco de la nevera y anotar la fecha en la etiqueta del frasco.
2. Agitar el frasco vigorosamente durante **al menos 20 segundos** hasta que la torta sólida que hay en el fondo del frasco se disperse por completo (Figura A).
3. Quitar el cierre de rosca a prueba de niños; para ello apretarlo hacia abajo con fuerza y girar en sentido contrario a las agujas del reloj (Figura B).
4. Colocar el frasco abierto derecho encima de la mesa y empujar con fuerza el adaptador de plástico dentro del cuello del frasco todo lo posible (Figura C). Cerrar el frasco con el cierre de rosca a prueba de niños.

Para las dosis posteriores consultar a continuación las instrucciones “Cómo preparar una dosis del medicamento”

Cómo preparar una dosis del medicamento

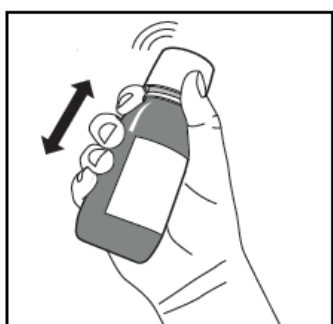


Figura D.

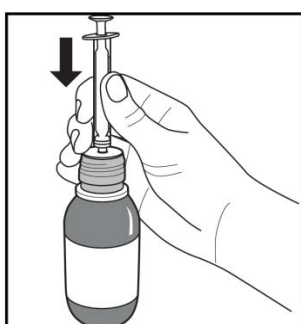


Figura E.

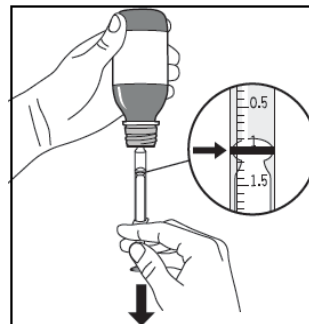


Figura F.

1. Agitar el frasco vigorosamente durante **al menos 5 segundos** (Figura D).
2. Inmediatamente, retirar el cierre de rosca a prueba de niños y abrir el frasco.
3. Empujar hasta el fondo el émbolo de la jeringa para uso oral.
4. Mantener el frasco en posición vertical e insertar la jeringa para uso oral firmemente en el orificio del adaptador situado en la parte superior del frasco (Figura E).
5. Invertir con cuidado el frasco sin extraer la jeringa para uso oral (Figura F).
6. Para obtener la dosis prescrita (ml), tirar del émbolo **lentamente** hacia abajo hasta que el borde superior del anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis (Figura F). Si se observa alguna burbuja de aire dentro de la jeringa para uso oral llena, hacer retroceder el émbolo hasta que salgan las burbujas. Después volver a tirar del émbolo hacia

abajo hasta que el borde superior del anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis.

7. Colocar el frasco de nuevo en posición vertical y girar suavemente la jeringa para uso oral, tirando de ella para sacarla del frasco.
8. La dosis debe administrarse inmediatamente en la boca (sin diluir) para evitar que se forme un precipitado en la jeringa para uso oral. La jeringa para uso oral se debe vaciar **lentamente** para permitir que el paciente trague el producto; si el medicamento sale en un chorro rápido se puede provocar un atragantamiento.
9. Colocar inmediatamente el cierre de rosca de seguridad a prueba de niños. El adaptador del frasco no debe retirarse.
10. El frasco puede mantenerse a una temperatura no superior a 25 °C o en la nevera.

Limpieza

Limpia **inmediatamente** la jeringa para uso oral con agua. Separar el émbolo del cilindro, y enjuagar ambos con agua. Sacudir el exceso de agua y dejar que la jeringa para uso oral se seque desmontada hasta que tenga que volverse a montar para una nueva administración.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/303/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/ febrero/2005
Fecha de la última renovación: 19/enero /2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

2 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg cápsulas duras:

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

4 mg/ml suspensión oral:

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orfadin 2 mg cápsulas duras
Orfadin 5 mg cápsulas duras
Orfadin 10 mg cápsulas duras
Orfadin 20 mg cápsulas duras
Nitisinona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 2 mg de nitisinona
Cada cápsula contiene 5 mg de nitisinona
Cada cápsula contiene 10 mg de nitisinona
Cada cápsula contiene 20 mg de nitisinona

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Orfadin 2 mg cápsulas duras
Orfadin 5 mg cápsulas duras
Orfadin 10 mg cápsulas duras
Orfadin 20 mg cápsulas duras
Nitisinona
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

5. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

2 mg: Conservar en nevera. El medicamento se puede conservar durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual se debe desechar.

Fecha en la que se sacó de la nevera:

5 mg, 10 mg, 20 mg: Conservar en nevera. El medicamento se puede conservar durante un único período de 3 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual se debe desechar.

Fecha en la que se sacó de la nevera:

6. NÚMERO DE LOTE

Lot

7. CONTENIDO EN UNIDADES

60 cápsulas

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orfadin 4 mg/ml suspensión oral
Nitisinona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 4 mg de nitisinona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral
1 frasco de 90 ml, 1 adaptador para el frasco, 3 jeringas para uso oral (1 ml, 3 ml, 5 ml).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer detenidamente el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo por vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Mantener en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/303/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Orfadin 4 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orfadin 4 mg/ml suspensión oral
Nitisinona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 4 mg de nitisinona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral
90 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer cuidadosamente el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo por vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener en posición vertical.

El producto se puede conservar durante un único periodo de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual, se debe desechar.

Fecha en la que se sacó de la nevera:

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/303/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Orfadin 2 mg cápsulas duras
Orfadin 5 mg cápsulas duras
Orfadin 10 mg cápsulas duras
Orfadin 20 mg cápsulas duras
nitisinona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Orfadin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orfadin
3. Cómo tomar Orfadin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Orfadin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orfadin y para qué se utiliza

Orfadin contiene el principio activo nitisinona. Orfadin se utiliza para tratar:

- una enfermedad poco común denominada tirosinemia hereditaria tipo 1 en adultos, adolescentes y niños (de cualquier intervalo de edad)
- una enfermedad poco común denominada alcaptonuria (AKU) en adultos

En estas enfermedades, su organismo no puede degradar totalmente el aminoácido tirosina (los aminoácidos son los elementos fundamentales de las proteínas), formándose sustancias tóxicas. Estas sustancias se acumulan en su organismo. Orfadin bloquea la degradación de la tirosina, y las sustancias tóxicas no se forman.

Para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo I, debe seguir una dieta especial mientras tome este medicamento, porque la tirosina seguirá estando en su organismo. Dicha dieta se basa en un bajo contenido de tirosina y fenilalanina (otro aminoácido).

Para el tratamiento de la AKU, su médico podría aconsejarle que siga una dieta especial.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orfadin

No tome Orfadin

- si es alérgico a la nitisinona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento (ver sección “Embarazo y lactancia”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Orfadin.

- Un oftalmólogo le revisará los ojos antes del tratamiento y de manera regular durante el tratamiento con nitisinona. Si advierte enrojecimiento de los ojos o si advierte cualquier otro efecto en los ojos, póngase en contacto inmediatamente con su médico para que le realice una exploración oftalmológica. Los problemas oculares (ver sección 4) pueden ser un indicio de un control inadecuado de la dieta.

Durante el tratamiento se le extraerán muestras de sangre con el fin de controlar si el tratamiento es el adecuado y para asegurarse de que no existen efectos secundarios causantes de alteraciones sanguíneas.

Si recibe Orfadin para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo I, se le harán controles hepáticos periódicos porque la enfermedad afecta al hígado.

Su médico debe realizar un seguimiento cada 6 meses. Si sufre algún efecto adverso, es recomendable utilizar intervalos de tiempo más cortos.

Otros medicamentos y Orfadin

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Orfadin puede interferir con el efecto de otros medicamentos, tales como:

- medicamentos para la epilepsia (como la fenitoína)
- medicamentos contra la formación de coágulos de sangre (como la warfarina)

Uso de Orfadin con alimentos

Si comienza el tratamiento tomándolo junto con alimentos, se recomienda seguir este régimen a lo largo de todo el tratamiento.

Embarazo y lactancia

No se ha estudiado la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas y en mujeres que amamantan.

Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Si se queda embarazada deberá consultar a su médico inmediatamente.

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento (ver sección “No tome Orfadin”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, si experimenta efectos adversos que afecten a la visión, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que su visión haya vuelto a la normalidad (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

3. Cómo tomar Orfadin

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Para la tirosinemia hereditaria tipo I, el tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Para la tirosinemia hereditaria tipo I, la dosis recomendada diaria es 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. Su médico ajustará la dosis individualmente.

Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

Para la AKU, la dosis recomendada es 10 mg una vez al día.

Si tiene problemas para tragar las cápsulas, puede abrir las cápsulas y mezclar el polvo con una pequeña cantidad de agua o de suplemento dietético, antes de tomarlo.

Si toma más Orfadin del que debe

Si ha tomado más cantidad de este medicamento del que debiera, comuníquesele inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Orfadin

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, comuníquesele a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Orfadin

Si estima que la acción del medicamento no es la adecuada, comuníquesele a su médico. No cambie la dosis ni suspenda el tratamiento sin hablar primero con su médico.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si aprecia cualquier efecto adverso relacionado con los ojos, comuníquesele inmediatamente a su médico para que le realice una exploración oftalmológica. El tratamiento con nitisinona aumenta los niveles de tirosina en la sangre, que pueden causar síntomas relacionados con los ojos. En los pacientes con tirosinemia hereditaria tipo 1, los efectos adversos oculares notificados frecuentemente (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas) debidos a los niveles más altos de tirosina son inflamación ocular (conjuntivitis), opacidad e inflamación de la córnea (queratitis), sensibilidad a la luz (fotofobia) y dolor de ojos. La inflamación de los párpados (blefaritis) es un efecto adverso poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

En los pacientes con AKU, la irritación de los ojos (queratopatía) y el dolor de ojos son efectos adversos notificados muy frecuentemente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

A continuación se enumeran otros efectos adversos notificados en pacientes con tirosinemia hereditaria tipo 1:

Otros efectos adversos frecuentes

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia) y glóbulos blancos (leucopenia), reducción de determinados tipos de glóbulos blancos (granulocitopenia).

Otros efectos adversos poco frecuentes

- aumento del número de glóbulos blancos (leucocitosis),
- picor (prurito), inflamación de la piel (dermatitis exfoliativa), sarpullido.

A continuación se enumeran otros efectos adversos notificados en pacientes con AKU:

Otros efectos adversos frecuentes

- bronquitis,
- neumonía,
- picor (prurito), sarpullido.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Orfadin

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el bote y la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

El medicamento se puede conservar durante un único período de 2 meses (para cápsulas de 2 mg) o 3 meses (para cápsulas de 5 mg, 10 mg y 20 mg) a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual se debe desechar.

No olvide anotar en el frasco la fecha en la que lo sacó de la nevera.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orfadin

- El principio activo es nitisinona.
Orfadin 2 mg: cada cápsula contiene 2 mg de nitisinona.
Orfadin 5 mg: cada cápsula contiene 5 mg de nitisinona.
Orfadin 10 mg: cada cápsula contiene 10 mg de nitisinona.
Orfadin 20 mg: cada cápsula contiene 20 mg de nitisinona.
- Los demás componentes (excipientes) son:
Contenido de la cápsula:
almidón, pregelatinizado (de maíz)
Cubierta de la cápsula:
gelatina
dióxido de titanio (E 171)
Impresión:
óxido de hierro (E 172)
goma laca
propilenglicol
hidróxido de amonio

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas son duras, blancas, opacas, hechas de gelatina y tienen impreso “NTBC” y la dosis “2 mg”, “5 mg”, “10 mg” o “20 mg” en negro. La cápsula contiene un polvo que puede ser blanco o grisáceo.

Las cápsulas vienen envasadas en frascos de plástico con cierres inviolables. Cada frasco contiene 60 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suecia

Fabricante

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Prospecto: información para el usuario

Orfadin 4 mg/ml suspensión oral nitisinona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Orfadin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orfadin
3. Cómo tomar Orfadin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Orfadin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orfadin y para qué se utiliza

Orfadin contiene el principio activo nitisinona. Orfadin se utiliza para tratar:

- una enfermedad poco común denominada tirosinemia hereditaria tipo 1 en adultos, adolescentes y niños (de cualquier intervalo de edad)
- una enfermedad poco común denominada alcaptonuria (AKU) en adultos

En estas enfermedades, su organismo no puede degradar totalmente el aminoácido tirosina (los aminoácidos son los elementos fundamentales de las proteínas), formándose sustancias tóxicas. Estas sustancias se acumulan en su organismo. Orfadin bloquea la degradación de la tirosina, y las sustancias tóxicas no se forman.

Para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo I, debe seguir una dieta especial mientras tome este medicamento, porque la tirosina seguirá estando en su organismo. Dicha dieta se basa en un bajo contenido de tirosina y fenilalanina (otro aminoácido).

Para el tratamiento de la AKU, su médico podría aconsejarle que siga una dieta especial.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orfadin

No tome Orfadin

- si es alérgico a la nitisinona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento (ver sección “Embarazo y lactancia”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Orfadin.

- Un oftalmólogo le revisará los ojos antes del tratamiento y de manera regular durante el tratamiento con nitisinona. Si advierte enrojecimiento de los ojos o si advierte cualquier otro efecto en los ojos, póngase en contacto inmediatamente con su médico para que le realice una

exploración oftalmológica. Los problemas oculares (ver sección 4) pueden ser un indicio de un control inadecuado de la dieta.

Durante el tratamiento se le extraerán muestras de sangre con el fin de controlar si el tratamiento es el adecuado y para asegurarse de que no existen efectos secundarios causantes de alteraciones sanguíneas.

Si recibe Orfadin para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo I, se le harán controles hepáticos periódicos porque la enfermedad afecta al hígado.

Su médico debe realizar un seguimiento cada 6 meses. Si sufre algún efecto adverso, es recomendable utilizar intervalos de tiempo más cortos.

Otros medicamentos y Orfadin

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Orfadin puede interferir con el efecto de otros medicamentos, tales como:

- medicamentos para la epilepsia (como la fenitoína)
- medicamentos contra la formación de coágulos de sangre (como la warfarina)

Uso de Orfadin con alimentos

Se recomienda tomar la suspensión oral junto con alimentos.

Embarazo y lactancia

No se ha estudiado la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas y en mujeres que amamantan.

Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Si se queda embarazada deberá consultar a su médico inmediatamente.

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento (ver sección “No tome Orfadin”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

No obstante, si experimenta efectos adversos que afecten a la visión, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que su visión haya vuelto a la normalidad (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Orfadin contiene sodio, glicerol y benzoato de sodio

Este medicamento contiene 0,7 mg (0,03 mmol) de sodio por ml.

Una dosis de 20 ml de suspensión oral (10 g de glicerol) o más puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

El benzoato de sodio puede aumentar la ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos) en los neonatos ictericos prematuros o nacidos a término y derivar en kernícterus (daño cerebral causado por depósitos de bilirrubina en el cerebro). En los recién nacidos, los niveles de bilirrubina en sangre (una sustancia que a altas concentraciones causa la coloración amarilla de la piel) se deben controlar estrictamente. Si los niveles son marcadamente más elevados de lo que debieran, especialmente en bebés prematuros con factores de riesgo como acidosis (pH de la sangre demasiado bajo) o baja concentración de albúmina (una proteína de la sangre), se debe considerar el tratamiento con Orfadin cápsulas en lugar de la suspensión oral hasta que las concentraciones plasmáticas de bilirrubina se hayan normalizado.

3. Cómo tomar Orfadin

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Siga cuidadosamente las instrucciones facilitadas a continuación sobre preparación y administración de la dosis para asegurarse de que se administra la dosis correcta.

Para la tirosinemia hereditaria tipo I, el tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Para la tirosinemia hereditaria tipo I, la dosis recomendada diaria es 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. Su médico ajustará la dosis individualmente.

Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes con un peso corporal < 20 kg, en esta población de pacientes se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas al día.

Para la AKU, la dosis recomendada es 10 mg una vez al día.

La suspensión oral se debe administrar directamente en la boca sin diluir mediante la jeringa para uso oral.

Orfadin no se debe inyectar. No acople una aguja a la jeringa.

Cómo preparar la dosis que se debe administrar

La dosis recetada por su médico se debe administrar en **ml de suspensión** y no en mg. Esto es así porque la jeringa para uso oral que se debe utilizar para extraer del frasco la dosis correcta del producto está marcada en ml. **Si su receta está en mg, póngase en contacto con su médico o farmacéutico para que le aconseje.**

El envase contiene un frasco de medicamento con una cápsula de cierre, un adaptador para el frasco y tres jeringas para uso oral (1 ml, 3 ml y 5 ml) Utilice siempre estas jeringas para uso oral para tomar el medicamento.

- La jeringa para uso oral de 1 ml (la más pequeña) está graduada entre 0,1 ml y 1 ml mediante pequeñas marcas de 0,01 ml. Se utiliza para medir dosis de hasta 1 ml.
- La jeringa para uso oral de 3 ml (la mediana) está graduada entre 1 ml y 3 ml mediante pequeñas marcas de 0,1 ml. Se utiliza para medir dosis de más de 1 ml y hasta 3 ml.
- La jeringa para uso oral de 5 ml (la más grande) está graduada entre 1 ml y 5 ml mediante pequeñas marcas de 0,2 ml. Se utiliza para medir dosis de más de 3 ml.

Es importante que utilice la jeringa para uso oral correcta para tomar el medicamento. Su médico, farmacéutico o enfermero le indicará cómo debe usarse la jeringa para uso oral en función de la dosis recetada.

Cómo preparar un nuevo frasco del medicamento para utilizarlo por primera vez:

Antes de tomar la primera dosis, se debe agitar el frasco vigorosamente, ya que durante el almacenamiento prolongado las partículas forman un precipitado sólido en el fondo del frasco. Siga las instrucciones descritas a continuación:



Figura A.

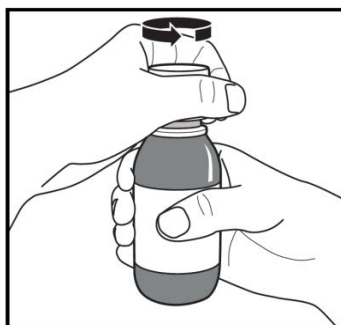


Figura B.

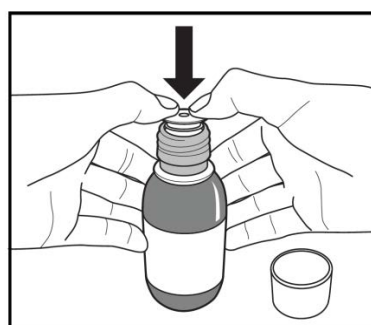


Figura C.

1. Saque el frasco de la nevera y anote la fecha en la etiqueta del frasco.
2. Agite el frasco vigorosamente durante **al menos 20 segundos** hasta que la torta sólida que hay en el fondo del frasco se disperse por completo (Figura A).

3. Quite el cierre de rosca a prueba de niños; para ello apriételo hacia abajo con fuerza y gírela en sentido contrario a las agujas del reloj (Figura B).
4. Coloque el frasco abierto derecho encima de la mesa. Empuje con fuerza el adaptador de plástico dentro del cuello del frasco todo lo que pueda (Figura C) y cierre el frasco con el cierre de rosca a prueba de niños.

Para las dosis posteriores consulte a continuación las instrucciones “Cómo preparar una dosis del medicamento”

Cómo preparar una dosis del medicamento



Figura D.

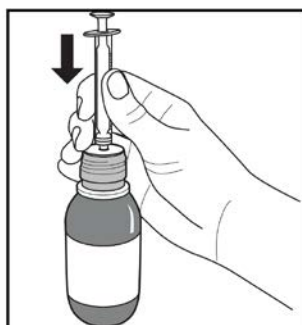


Figura E.

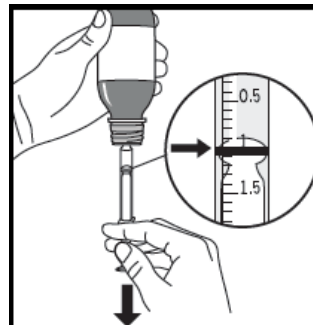


Figura F.

1. Agite el frasco vigorosamente durante al menos 5 segundos (Figura D).
2. Inmediatamente, retire el cierre de rosca a prueba de niños y abra el frasco.
3. Empuje hasta el fondo el émbolo de la jeringa para uso oral.
4. Mantenga el frasco en posición vertical e inserte la jeringa para uso oral firmemente en el orificio del adaptador situado en la parte superior del frasco (Figura E).
5. Invierta con cuidado el frasco sin extraer la jeringa para uso oral (Figura F).
6. Para obtener la dosis recetada (ml), tire del émbolo **lentamente** hacia abajo hasta que el borde superior del anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis (Figura F). Si observa alguna burbuja de aire dentro de la jeringa para uso oral llena, haga retroceder el émbolo hasta que salgan las burbujas. Después vuelva a tirar del émbolo hacia abajo hasta que el borde superior del anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis.
7. Coloque el frasco de nuevo en posición vertical. Gire suavemente la jeringa para uso oral tirando de ella para sacarla del frasco.
8. La dosis se debe administrar inmediatamente en la boca (sin diluir) para evitar que se forme un precipitado en la jeringa para uso oral. La jeringa para uso oral se debe vaciar **lentamente** para permitir que el paciente trague el producto; si el medicamento sale en un chorro rápido se puede provocar un atragantamiento.
9. Coloque inmediatamente el cierre de rosca a prueba de niños. El adaptador del frasco no debe retirarse.
10. El frasco puede mantenerse a temperatura ambiente (no superior a 25 °C).

Limpieza:

Limpie **inmediatamente** la jeringa para uso oral con agua. Separe el émbolo del cilindro de la jeringa y enjuague ambos con agua. Sacuda el exceso de agua y deje que la jeringa para uso oral se seque desmontada hasta que tenga que volver a montarla para una nueva administración.

Si toma más Orfadin del que debe

Si ha tomado más cantidad de este medicamento del que debiera, comuníquese inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Orfadin

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Orfadin

Si estima que la acción del medicamento no es la adecuada, comuníquese a su médico. No cambie la dosis ni suspenda el tratamiento sin hablar primero con su médico.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si aprecia cualquier efecto adverso relacionado con los ojos, comuníquese inmediatamente a su médico para que le realice una exploración oftalmológica. El tratamiento con nitisinona aumenta los niveles de tirosina en la sangre, que pueden causar síntomas relacionados con los ojos. En los pacientes con tirosinemia hereditaria tipo 1, los efectos adversos oculares notificados frecuentemente (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas) debidos a los niveles más altos de tirosina son inflamación ocular (conjuntivitis), opacidad e inflamación de la córnea (queratitis), sensibilidad a la luz (fotofobia) y dolor de ojos. La inflamación de los párpados (blefaritis) es un efecto adverso poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

En los pacientes con AKU, la irritación de los ojos (queratopatía) y el dolor de ojos son efectos adversos notificados muy frecuentemente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

A continuación se enumeran otros efectos adversos notificados en pacientes con tirosinemia hereditaria tipo 1:

Otros efectos adversos frecuentes

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia) y glóbulos blancos (leucopenia), reducción de determinados tipos de glóbulos blancos (granulocitopenia).

Otros efectos adversos poco frecuentes

- aumento del número de glóbulos blancos (leucocitosis),
- picor (prurito), inflamación de la piel (dermatitis exfoliativa), sarpullido.

A continuación se enumeran otros efectos adversos notificados en pacientes con AKU:

Otros efectos adversos frecuentes

- bronquitis,
- neumonía,
- picor (prurito), sarpullido.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Orfadin

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Mantener el frasco en posición vertical.

Después de la primera apertura, el medicamento se puede conservar durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual se debe desechar.

No olvide anotar en el frasco la fecha en la que lo sacó de la nevera.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orfadin

- El principio activo es nitisinona. Cada ml contiene 4 mg de nitisinona.
- Los demás componentes son hipromelosa, glicerol (ver sección 2), polisorbato 80, benzoato de sodio (E211) (ver sección 2), ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio (ver sección 2), aroma de fresa (artificial) y agua purificada.

Aspecto del producto y contenido del envase

La suspensión oral es una suspensión blanca, opaca y ligeramente viscosa. Antes de agitar el frasco, puede aparecer como una torta sólida en el fondo con un sobrenadante ligeramente opalescente.

Se presenta en un frasco de 100 ml de color topacio con un cierre de rosca blanco a prueba de niños. Cada frasco contiene 90 ml de suspensión oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco y 3 jeringas para uso oral.

Titular de la autorización de comercialización

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Suecia

Fabricante

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA SOLICITUD DE EXCLUSIVIDAD DE DATOS DURANTE UN AÑO PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **exclusividad de los datos durante un año**

El CHMP ha revisado los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 10, apartado 5, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, y considera que los estudios clínicos realizados sobre la nueva indicación son significativos, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.