

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nityr 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de nitisinona.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 102,99 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido plano, de color entre blanco y beige, redondo (7 mm), que pueden presentar motas de color entre amarillo claro y marrón, con el número «10» en una cara y la letra «L» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1)

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

Alcaptonuria (AKU)

Nityr 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 Nityr en niños de 0 a 18 años con AKU. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos, que pueden tomarse con o sin alimentos, no deben partirse para conseguir otras dosis.

Para pacientes que precisen otras dosis (es decir, entre múltiplos de 10 mg o inferiores a 10 mg) se dispone de otros medicamentos de dosis menores.

Para los pacientes pediátricos que tengan dificultades para tragar los comprimidos, están disponibles otras formas farmacéuticas.

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.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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).

Se realizó un estudio sobre los efectos de los alimentos con Nityr. Dicho estudio demostró que Nityr puede administrarse con o sin alimentos sin que esto afecte a su biodisponibilidad.

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 Nityr 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 Nityr 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 la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia absoluta, se basan en los datos de estudios 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.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos

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		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, 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 homogentisato 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.

Tabla 2. Probabilidad de supervivencia después del tratamiento con nitisinona

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.

Tabla 3. Probabilidad de supervivencia basada en los controles históricos

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:

Tabla 4. Probabilidad de que el CHC no se desarrolle durante el tratamiento con nitisinona

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). La variable primaria 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 23 voluntarios sanos, después de la administración de una dosis única de Nityr comprimidos (10 mg), la semivida terminal (mediana) de la nitisinona en plasma fue de 59 horas (intervalo de 41 a 74 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 furosemda 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

Dibehenato de glicerol
Monohidrato de lactosa

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Durante el periodo de validez, el paciente puede conservar el frasco durante un periodo de 2 meses, una vez abierto, después de este periodo debe desechar el medicamento.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar el medicamento en el frasco original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos cuadrados de 75 ml de polietileno de alta densidad con cierre de seguridad de polipropileno (PP) a prueba de niños. Cada frasco contiene 60 comprimidos. Cada caja 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

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1290/001

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

Fecha de la primera autorización: 26/julio/2018
Fecha de la última renovación: 04/mayo/2023

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. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Irlanda

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Países Bajos

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 IPs 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 titular de la autorización de comercialización (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**

Nityr 10 mg comprimidos EFG
nitisinona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de nitisinona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

60 comprimidos

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 el medicamento en el frasco original para protegerlo de la luz.
Periodo de validez después de la primera apertura: 2 meses
Fecha de apertura:

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**

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/18/1290/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Nityr 10 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
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
--

ETIQUETA DEL FRASCO

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

Nityr 10 mg comprimidos EFG
nitisinona
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES
--

60 comprimidos

6. OTROS

Contiene lactosa

Conservar el medicamento en el frasco original para protegerlo de la luz.

Periodo de validez una vez abierto: 2 meses

Fecha de apertura:

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
D02 R296, Irlanda

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Nityr 10 mg comprimidos EFG

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

1. Qué es Nityr y para qué se utiliza

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

- una enfermedad poco común denominada tirosinemia hereditaria tipo 1 en adultos, adolescentes y niños
- 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. Nityr 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 Nityr

No tome Nityr

- 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 Nityr.

- 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 Nityr 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 Nityr

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

Nityr 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 Nityr con alimentos

Nityr puede tomarse con o sin alimentos 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 Nityr”).

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”).

Conducción contiene Lactosa

Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Nityr

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.

Se recomienda a aquellos pacientes que tengan problemas para tragar los comprimidos de Nityr enteros que tomen presentaciones alternativas de nitisinona.

Si toma más Nityr del que debe

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

Si olvidó tomar Nityr

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 Nityr

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 Nityr

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 la caja y en la etiqueta del frasco después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Una vez abierto el frasco, el medicamento se puede conservar durante un periodo de 2 meses, después del cual se debe desechar.

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 Nityr

- El principio activo es la nitisinona.
- Cada comprimido contiene 10 mg de nitisinona.
- Los demás componentes son dibehenato de glicerol y monohidrato de lactosa (ver sección 2 “Nityr contiene lactosa”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Nityr son comprimidos blancos a beige, redondos, planos, y pueden presentar motas de color entre amarillo claro y marrón, con la letra “L” en una cara y el número “10” en la otra.

Nityr está disponible en un frasco que contiene 60 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Cycle Pharmaceuticals (Europe) Limited
70 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2
D02 R296, Irlanda

Fabricante

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60, Irlanda

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen
Países Bajos

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.