

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitisinona Dipharma 2 mg cápsulas duras EFG
Nitisinona Dipharma 5 mg cápsulas duras EFG
Nitisinona Dipharma 10 mg cápsulas duras EFG
Nitisinona Dipharma 20 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas blancas opacas (de tamaño 3, largo 15,9 mm) con la estampación “logotipo de la empresa” en la tapa y “2” en el cuerpo de la cápsula en azul oscuro.

Cápsulas blancas opacas (de tamaño 3, largo 15,9 mm) con la estampación “logotipo de la empresa” en la tapa y “5” en el cuerpo de la cápsula en azul oscuro.

Cápsulas blancas opacas (de tamaño 2, largo 18,0 mm) con la estampación “logotipo de la empresa” en la tapa y “10” en el cuerpo de la cápsula en azul oscuro.

Cápsulas blancas opacas (de tamaño 2, largo 18,0 mm) con la estampación “logotipo de la empresa” en la tapa y “20” en el cuerpo de la cápsula en azul oscuro.

Las cápsulas contienen un polvo entre blanco y blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1)

Nitisinona 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)

Nitisinona 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 el inicio 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-aminolevulínato (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 nitisinona 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, zumo de manzana, alimentos blandos, como puré de manzana o suplemento dietético, incluyendo una fórmula infantil modificada con aminoácidos y hierro, inmediatamente antes de tomarla.

Nitisinona también está disponible como suspensión oral de 4 mg/ml para pacientes pediátricos 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 este medicamento 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 este medicamento en 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 este medicamento 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 este medicamento 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. 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		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 hiperqueratósicas 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 sistemas 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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: A16AX04.

Mecanismo de acción

Nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenasa, 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, nitisinona impide la acumulación de metabolitos tóxicos en el flujo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenasa.

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

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. 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-aminolevulínato 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). 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 ocronótico 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 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 el CYP 3A4.

A partir de los datos de un estudio de interacciones clínicas con 80 mg de nitisinona en estado estacionario, nitisinona causó un aumento de 2,3 veces del AUC_∞ del sustrato del CYP 2C9 tolbutamida, lo que indica una inhibición moderada del CYP 2C9. Nitisinona causó una reducción de aproximadamente el 30% del AUC_∞ de la clorzoxazona, lo que indica una inducción débil del CYP 2E1. Nitisinona no inhibe el 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 nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C19 o 3A4 ni que induzca CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5. No es previsible que 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, nitisinona produjo un aumento, dependiente de la dosis, de malformaciones (hernia umbilical y gastosquisis) 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). 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
Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca (Shellac)
Propilenglicol

Laca aluminio indigotina (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura inferior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad con cierre de polipropileno a prueba de niños. Cada frasco contiene 60 cápsulas duras. Cada envase contiene 1 frasco.

Blíster precortado unidosis de OPA/Alu/PVC-Alu. Cada paquete contiene 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a.d. Lahn

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nitisinona Dipharma 2 mg cápsulas duras EFG: 85156

Nitisinona Dipharma 5 mg cápsulas duras EFG: 83468

Nitisinona Dipharma 10 mg cápsulas duras EFG: 83467

Nitisinona Dipharma 20 mg cápsulas duras EFG: 85155

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

Fecha de la primera autorización: octubre 2018 (5 mg y 10 mg); junio 2020 (2 mg y 20 mg)

Fecha de la última renovación: julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo /2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).