



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-49368013-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-49368013-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DAXLEY ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ORFADIN / NITISINONA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / NITISINONA 2 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg y SUSPENSIÓN ORAL / NITISINONA 4 mg / ml; aprobada por Certificado N° 58.497.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO DAXLEY ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ORFADIN / NITISINONA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / NITISINONA 2 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg y SUSPENSIÓN ORAL / NITISINONA 4 mg / ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-26058879-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-26058603-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-26058417-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-26058331-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-26058268-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-26058219-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-26058157-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-26058088-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-26058025-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.497, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-49368013-APN-DGA#ANMAT

Js

PROYECTO DE ETIQUETAS**ORFADIN® 2 MG**
NITISINONA
Cápsulas duras**Venta bajo receta****Vía oral**Cada cápsula dura contiene:
Nitisinona 2 mg
Excipientes cs**Contenido: 60 cápsulas**

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). El producto 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 que se sacó de la heladera: _____

Lote:**Vencimiento:**

Imp y dist.por: Daxley Argentina S.A.

Titular del certificado: Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB, Suecia.

Dir. Tec.: Esther V. Torem. – Farm.

Esp. Med. aut. por M.S.: Cert.N° 58.497


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
CRISTINA SZAMRYNSKI
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 ROT PRIM CAP 2mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:05:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:04:38 -03:00

ORFADIN® 5 MG
Cápsulas duras
NITISINONA**Venta bajo receta****Vía oral.**

Cada cápsula dura contiene:
Nitisinona 5 mg
Excipientes cs

Contenido: 60 cápsulas

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). El producto 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 que se sacó de la heladera: _____

Lote:**Vencimiento:**

Imp y dist.por: Daxley Argentina S.A.

Titular del certificado: Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB, Suecia.

Dir. Tec.: Esther V. Torem. – Farm.

Esp. Med. aut. por M.S.: Cert.Nº 58.497


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
CRISTINA SZAMRYNSKA
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 ROT PRIM CAP 5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:03:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:04:04 -03:00

ORFADIN® 10 MG
Cápsulas duras
NITISINONA**Venta bajo receta****Vía oral.**Cada cápsula dura contiene:
Nitisinona 10 mg
Excipientes cs**Contenido: 60 cápsulas**

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). El producto 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 que se sacó de la heladera: _____

Lote:**Vencimiento:**

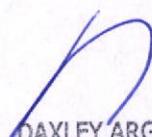
Imp y dist.por: Daxley Argentina S.A.

Titular del certificado: Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB, Suecia.

Dir. Tec.: Esther V. Torem. – Farm.

Esp. Med. aut. por M.S.: Cert.Nº 58.497


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 ROT SEC CAP 10mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:03:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:03:13 -03:00

ORFADIN® 20 MG
Cápsulas duras
NITISINONA**Venta bajo receta**

Vía oral.

Cada cápsula dura contiene:
Nitisinona 20 mg
Excipientes cs**Contenido: 60 cápsulas**

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). El producto 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 que se sacó de la heladera: _____

Lote:**Vencimiento:**

Imp y dist.por: Daxley Argentina S.A.

Titular del certificado: Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB, Suecia.

Dir. Tec.: Esther V. Torem. – Farm.

Esp. Med. aut. por M.S.: Cert.Nº 58.497


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
CRISTINA SZAMRYNSKI
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 ROT SEC CAP 20mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:02:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:02:04 -03:00

PROYECTO DE ETIQUETAS (Suspensión oral)**ORFADIN® 4 MG/ML**
SUSPENSIÓN ORAL
NITISINONA**Venta bajo receta****Vía oral.**

Cada ml de suspensión contiene:

Nitisinona 4 mg

Excipientes csp 1 ml

Contenido neto: 90 ml

Leer cuidadosamente el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Después de la primera apertura, el producto 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 heladera: _____

Lote:**Vencimiento:**

Imp y dist.por: Daxley Argentina S.A.

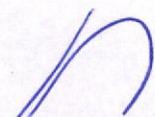
Titular del certificado: Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Celsiusgatan 43, SE-212 14 Malmö, Suecia.

Alternativamente acondicionado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Prismavägen 2, SE-141 75 Kungens Kurva, Suecia

Dir. Tec.: Esther V. Torem. – Farm.

Esp. Med. aut. por M.S.: Cert.Nº 58.497


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
CRISTINA SZAMRYNSKYJ
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 ROT SUSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:02:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:49 -03:00

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
---	---	--------------------

PROYECTO DE PROSPECTO

ORFADIN® NITISINONA 2, 5, 10 y 20 MG CÁPSULAS DURAS

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Orfadin 2 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene: Nitisinona 2 mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Dióxido de Titanio, Gelatina y Colorante negro. csp

Orfadin 5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene: Nitisinona 5 mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Dióxido de Titanio, Gelatina y Colorante negro. csp

Orfadin 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene: Nitisinona 10 mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Dióxido de Titanio, Gelatina y Colorante negro. csp

Orfadin 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene: Nitisinona 20 mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Dióxido de Titanio, Gelatina y Colorante negro. csp

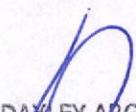
INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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.

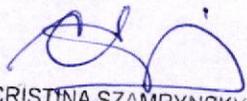
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y metabólicos. Varios productos del tracto alimentario y metabólicos.

Clasificación ATC: A16AX04.


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKYJ
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A.

GDE

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria tipo 1 (TH-1) es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxilfenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, 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.

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

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

GDF

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Fam. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
Firma APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El efecto farmacológico en la liberación neuronal del (THF) se atribuye a la inhibición de la síntesis de la enzima dopa descarboxilasa, que es la enzima responsable de la síntesis de la dopamina en el sistema nervioso central. La inhibición de esta enzima resulta en una disminución de la síntesis de dopamina, lo que resulta en una disminución de la actividad dopaminérgica. Este efecto se atribuye a la inhibición de la actividad de la enzima dopa descarboxilasa, que es la enzima responsable de la síntesis de la dopamina en el sistema nervioso central. La inhibición de esta enzima resulta en una disminución de la síntesis de dopamina, lo que resulta en una disminución de la actividad dopaminérgica.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con orfalin normaliza el metabolismo de la dopamina, reduciendo la producción de dopamina en el sistema nervioso central y aumentando la liberación de dopamina en el sistema nervioso periférico. Este efecto se atribuye a la inhibición de la actividad de la enzima dopa descarboxilasa, que es la enzima responsable de la síntesis de la dopamina en el sistema nervioso central. La inhibición de esta enzima resulta en una disminución de la síntesis de dopamina, lo que resulta en una disminución de la actividad dopaminérgica.

Efectos adversos y reacciones

El estudio clínico en el estudio clínico y no controlado. La frecuencia de administración en el estudio fue de dos veces al día. Los efectos adversos de supervivencia después de 2, 4 y 6 años de tratamiento con orfalin, se detallan en la tabla siguiente.

Evento adverso	2 años	4 años	6 años
Grave	10%	15%	20%
Leve	30%	35%	40%
Total	40%	50%	60%

Los datos de supervivencia se detallan en la tabla siguiente.

Evento adverso	2 años	4 años	6 años
Grave	10%	15%	20%
Leve	30%	35%	40%
Total	40%	50%	60%

También se observó una disminución de la actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central.

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
---	---	--------------------

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.

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

GDF

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 Firma APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

ORFADIN
MITISINONAS 5, 10 y 20 mg
Cápsulas duras



Respecto al uso de este medicamento en el tratamiento de la infección por VIH, se recomienda utilizarlo en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

En la tabla siguiente se resume la información de seguridad de este medicamento en el tratamiento de la infección por VIH. Los datos se refieren al uso de este medicamento en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Efecto adverso	Número de pacientes*			Proporción de pacientes de ORFADIN (intervalo de confianza del 95%)		
	Inicio	2 años	5 años	2 años	4 años	5 años
Tras los 2 años de inicio	350	25	15	92%	94%	94%
Entre los 2 y 4 años de inicio	192	11	5	94%	95%	95%
Entre los 4 y 5 años de inicio	57	4	2	93%	90%	88%

En un estudio clínico en pacientes con VIH, se demostró que el uso de este medicamento en combinación con otros medicamentos antirretrovirales es seguro y efectivo.

Se recomienda utilizar este medicamento en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La información de seguridad de este medicamento en el tratamiento de la infección por VIH se resume en la tabla siguiente. Los datos se refieren al uso de este medicamento en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Propiedades farmacológicas

Este medicamento pertenece a la clase de los inhibidores de la transcriptasa inversa. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad de la transcriptasa inversa, lo que impide la replicación del virus de la infección por VIH.

En los estudios en animales se demostró que este medicamento es seguro y efectivo en el tratamiento de la infección por VIH.

A partir de los datos de los estudios de farmacología clínica con este medicamento en el tratamiento de la infección por VIH, se demostró que este medicamento es seguro y efectivo.

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
---	---	--------------------

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.

Datos sobre seguridad preclínica

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).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

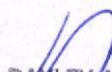
El tratamiento con nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TH-1.

Posología

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

La dosis 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.

GDE


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY J
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



Indicaciones: El medicamento se indica para el tratamiento de la osteoartritis y la osteoporosis en pacientes con dolor moderado a severo que no responde a los analgésicos habituales.

Contraindicaciones: No se debe utilizar en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad inflamatoria intestinal, así como en aquellos con insuficiencia renal grave.

Precauciones: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, así como en aquellos con antecedentes de sangrado gastrointestinal.

Interacciones: El medicamento puede interactuar con otros fármacos que actúan sobre el sistema gastrointestinal, así como con anticoagulantes.

Forma de administración: Se debe administrar con agua, sin alimentos, una vez al día.

POSICIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El medicamento se debe administrar con agua, sin alimentos, una vez al día.

El medicamento se debe administrar con agua, sin alimentos, una vez al día.

El medicamento se debe administrar con agua, sin alimentos, una vez al día.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

Ajuste de la dosis

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). 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 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).

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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.

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 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 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

CONTRAINDICACIONES:

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

Las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Fam. Estiner Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKYJ
Firma APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Durante la administración de oxaprofeno se deben hacer determinaciones de la actividad en otros puntos de la función renal y en las concentraciones de ácido úrico en el suero y en las orinas. Si los resultados de estas pruebas indican una disminución de la función renal, se debe suspender la administración de oxaprofeno. En los casos de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de oxaprofeno. En los casos de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de oxaprofeno. En los casos de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de oxaprofeno.

Reducción de la dosis
 En los casos de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de oxaprofeno. En los casos de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de oxaprofeno.

Precauciones
 La administración de oxaprofeno debe ser cuidadosa en los pacientes que presentan insuficiencia renal. La administración de oxaprofeno debe ser cuidadosa en los pacientes que presentan insuficiencia renal.

Contraindicaciones
 Oxaprofeno está contraindicado en los pacientes que presentan insuficiencia renal grave. Oxaprofeno está contraindicado en los pacientes que presentan insuficiencia renal grave.



ORFADIN
NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg
Cápsulas duras

DOS-INT-006

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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. 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.

Control hepático

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, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica.

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

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).

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

GDF

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farah, Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRINSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 45 de 140

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

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 "Posología y forma de administración").

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 "Datos preclínicos sobre seguridad"). 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.

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 "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Fertilidad

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

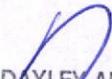
EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Orfadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las reacciones adversas que afectan al ojo (ver "Reacciones adversas") 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.

REACIONES 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.


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKYJ
Firma APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
---	---	--------------------

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 un ensayo clínico 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	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Poco frecuente	Leucocitosis
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular
	Poco frecuente	Blefaritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Concentraciones elevadas de tirosina

Descripción de las 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. 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En los estudios clínicos, 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.


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY J
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p align="center">ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p align="center">DOS-INT-006</p>
--	---	--

Población pediátrica

El perfil de seguridad 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 la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234".

SOBREDOSIFICACION:

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:

60 cápsulas.

CONSERVACION

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

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

No utilice Orfadin después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Firma: Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

El perfil de seguridad está basado fundamentalmente en la aplicación pediátrica ya que no
relacionado con el uso de este fármaco en niños. En el estudio de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años.

La información de seguridad de ORFALIN en niños se basa en los datos de los ensayos de fase III.
Es importante tener en cuenta que los datos de los ensayos de fase III se basan en el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años.

CONSERVACION

La información de seguridad de ORFALIN en niños se basa en los datos de los ensayos de fase III.
Es importante tener en cuenta que los datos de los ensayos de fase III se basan en el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años.

- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel: (011) 9623-8888 / 2247
- Hospital Dr. Juan B. Goñi, Tel: (011) 4611-6181 / 5012
- Hospital Dr. Juan A. Ramírez, Tel: (011) 4611-6181 / 5012
- Hospital Alejandro Posadas, Tel: (011) 4664-5242 / 4664-7777

CONSERVACION

La información de seguridad de ORFALIN en niños se basa en los datos de los ensayos de fase III.
Es importante tener en cuenta que los datos de los ensayos de fase III se basan en el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años. En los ensayos de fase III se evaluó el uso de
ORFALIN en niños de 6 meses a 17 años.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p align="center">ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p align="center">DOS-INT-006</p>
--	---	--

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58.497

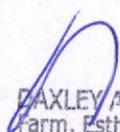
Titular del certificado: SOBI - Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB - Prismavägen 2, SE-141 75 Kungens Kurva, Suecia.

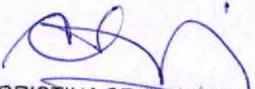
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Directora Técnica: Esther V. Torem – Farmacéutica

Fecha de última revisión:


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 PROSP CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:02:13 -03:00



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

PROYECTO DE PROSPECTO

ORFADIN® 4 MG/ML
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mililitro de suspensión oral contiene: Nitisinona 4,0 mg.

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Glicerol, Polisorbato 80, Benzoato de sodio, Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sodio, Aroma de frutilla y Agua purificada csp 1 ml

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Otros productos del tracto alimentario y metabólicos. Varios productos del tracto alimentario y metabólicos.

Clasificación ATC: A16AX04.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

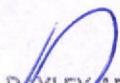
Mecanismo de acción

El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria tipo 1 (TH-1) es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxilfenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, 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.

Efectos farmacodinámicos

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

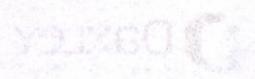

 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 67 de 140



GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Otros productos de uso alimentario y terapéutico.
INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños.
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas.

INDICACIONES

PROYECTO DE PROSPETTO

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Otros productos de uso alimentario y terapéutico.
INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños.
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas.

Indicaciones

Indicaciones

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada tableta de suspensión oral contiene 100 mg de Paracetamol. Cada tableta de suspensión oral contiene 10 mg de Clorfeniramina maleato. Cada tableta de suspensión oral contiene 10 mg de Diphenhydramine HCl. Cada tableta de suspensión oral contiene 10 mg de Fenilpropiridina HCl. Cada tableta de suspensión oral contiene 10 mg de Clorfeniramina maleato. Cada tableta de suspensión oral contiene 10 mg de Diphenhydramine HCl. Cada tableta de suspensión oral contiene 10 mg de Fenilpropiridina HCl.

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Otros productos de uso alimentario y terapéutico.
INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños.
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños. Tratamiento de problemas de salud y bienestar en niños.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos. El efecto de acción en el sistema nervioso central es el resultado de la acción de los componentes activos.

Efectos secundarios

El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios. El tratamiento con Paracetamol puede causar efectos secundarios.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

Eficacia clínica y seguridad

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)

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

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.

Datos sobre seguridad preclínica

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).


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT

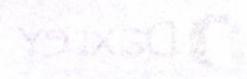

 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 71 de 140

2024-11-08

GRADUATE
NATIONAL ACADEMY
SOCIETY



En un estudio preliminar, se evaluó el efecto de la administración de un fármaco en la actividad de la enzima CYP2D6 en los pacientes de edad avanzada. Se demostró que la actividad de esta enzima disminuye con la edad, lo que puede afectar la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de CYP2D6. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes de edad avanzada que recibieron un fármaco que es sustrato de CYP2D6. Se midió la concentración plasmática del fármaco en los pacientes antes y después de la administración del fármaco. Los resultados mostraron que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que resulta en una mayor concentración plasmática del fármaco en los pacientes de edad avanzada.

Los resultados de este estudio sugieren que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que puede afectar la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de CYP2D6. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes de edad avanzada que recibieron un fármaco que es sustrato de CYP2D6. Se midió la concentración plasmática del fármaco en los pacientes antes y después de la administración del fármaco. Los resultados mostraron que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que resulta en una mayor concentración plasmática del fármaco en los pacientes de edad avanzada.

A partir de los resultados de este estudio, se puede concluir que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que puede afectar la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de CYP2D6. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes de edad avanzada que recibieron un fármaco que es sustrato de CYP2D6. Se midió la concentración plasmática del fármaco en los pacientes antes y después de la administración del fármaco. Los resultados mostraron que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que resulta en una mayor concentración plasmática del fármaco en los pacientes de edad avanzada.

Los resultados de este estudio sugieren que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que puede afectar la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de CYP2D6. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes de edad avanzada que recibieron un fármaco que es sustrato de CYP2D6. Se midió la concentración plasmática del fármaco en los pacientes antes y después de la administración del fármaco. Los resultados mostraron que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que resulta en una mayor concentración plasmática del fármaco en los pacientes de edad avanzada.

Los resultados de este estudio sugieren que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que puede afectar la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de CYP2D6. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes de edad avanzada que recibieron un fármaco que es sustrato de CYP2D6. Se midió la concentración plasmática del fármaco en los pacientes antes y después de la administración del fármaco. Los resultados mostraron que la actividad de CYP2D6 disminuye con la edad, lo que resulta en una mayor concentración plasmática del fármaco en los pacientes de edad avanzada.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posología

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

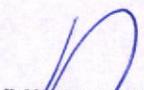
La dosis inicial recomendada en la población pediátrica y adulta es de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso. Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes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

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). 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).


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Fm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKYJ
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 73 de 140



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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.

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 tamaños de jeringas de 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:

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT

CRISTINA SZAMRYNSKY J
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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 "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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 sólo para administración por vía oral.

CONTRAINDICACIONES:

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

Las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

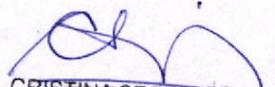
Control de los niveles plasmáticos de tirosina

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. 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.

Control hepático

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

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546
 Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY J
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

La suspensión volverá a suspender el producto a las de cobrarse mediante agitación vigorosa. Antes de volver a utilizarlo, el medicamento puede separarse como una forma sólida con un procedimiento de suspensión consistente en la base se debe extraer y administrar inmediatamente después de volver a suspender el producto. El medicamento puede administrarse de las siguientes maneras en la sección 6.7 sobre precauciones y administración de la base para suspender la suspensión de la suspensión.

Se recomienda que el producto se administre en el momento o cuando la forma de suspensión se administra. Esto es en particular en el momento de administrar el medicamento. Se debe administrar el medicamento en el momento de administrar el medicamento.

Oradin también se presenta en suspensión de 2 mg / 5 ml (0.4 mg / 0.5 ml) y 5 mg / 5 ml (1 mg / 0.5 ml) para administración oral.

Se recomienda que la suspensión oral se tome con un tenedor (ver precauciones con otros medicamentos y sus formas de interacción).

Las acciones a tomar antes de administrar el medicamento

Debe asegurarse de que la suspensión oral se tome con un tenedor o dispositivo para administrar el medicamento.

Oradin es solo para administración oral.

CONTRAINDICACIONES

Hay una prohibición al principio relativo a algunos de los excipientes incluidos en la fórmula. Los niños que reciben Oradin también deben evitar a sus hijos tomar Fenilalanina, emélica y (ver precauciones con otros medicamentos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Control de los niveles plasmáticos de la base

Se recomienda la exploración farmacológica con la base de heparina antes de iniciar el tratamiento con Oradin y a partir de entonces de manera regular al menos una vez al año. Oradin puede dar lugar a niveles plasmáticos variables durante el tratamiento con Oradin. Los niveles plasmáticos de Oradin pueden variar durante el tratamiento. Se establecen como condiciones de administración de Oradin la exploración farmacológica y la determinación de la concentración plasmática de Oradin. En el caso de que la concentración de la base plasmática sea superior a 500 mg/ml, deberá suspenderse la administración de Oradin y reiniciarse a una dosis reducida. La administración de Oradin debe ser interrumpida o suspendida si el paciente que recibe Oradin muestra signos de toxicidad por Oradin.

Control hepático

La función hepática debe controlarse periódicamente mediante las pruebas de la función hepática y reñal de Oradin. También se recomienda controlar las concentraciones



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica.

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

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 (1 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 kernicterus (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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Fanny Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 79 de 140

de esta información sobre el aumento de la concentración de esta suspensión oral en el momento de la administración de esta suspensión oral. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada.

Control de los productos y sus derivados

Se recomienda controlar periódicamente el contenido de productos y sus derivados en los productos. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada.

Uso como agente control de calidad

La suspensión oral es un producto controlado de CYP 2D6. El uso de la suspensión oral como agente control de calidad debe ser limitado a los casos en los que se requiere el uso de la suspensión oral como agente control de calidad. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada.

Exposición oral y efectos secundarios

Cada ml contiene 400 mg (0.4 g) de suspensión oral (1 g de GlaxoSmithKline más 2.5 ml de agua). Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada.

Exposición oral

Cada ml contiene 400 mg (0.4 g) de suspensión oral (1 g de GlaxoSmithKline más 2.5 ml de agua). Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada. Se debe tener en cuenta que el aumento de la concentración de esta suspensión oral puede ser el resultado de un efecto de primer paso o de un efecto de liberación prolongada.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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 "Posología y forma de administración").

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 "Datos preclínicos sobre seguridad"). 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.

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 "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Fertilidad

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

EFFECTOS 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 "Reacciones adversas") 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.


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRÝNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 81 de 140

La información detallada en el punto CYP 3A4 por lo que se requiere hacer un
 ajuste de la dosis cuando se administran conjuntamente con inhibidores o inductores
 de esta enzima.

A partir de los datos de un estudio de interacciones llevados a cabo en humanos se
 estableció que el efecto de un inhibidor moderado de CYP 3A4 (sulfato de 200 mg del AUC
 de la teofilina) por lo que el fabricante de esta enzima puede provocar un aumento de las
 concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados fundamentalmente por
 CYP 3A4 administrados de forma concomitante (ver sección 4.4).

Las interacciones de inhibición de CYP 3A4 (reducción del 30% del AUC de la teofilina) y
 un inhibidor débil de CYP 3A4 (aumento de 1,7 veces del AUC de la teofilina) a lo
 largo de CYP 3A4 (versión 2.2).

Los estudios de interacción en la disponibilidad de la enzima, de la teofilina, junto con
 otros, reducen la tasa de absorción y la concentración máxima de la teofilina de las
 formulaciones sólidas de esta enzima. Por consiguiente, se recomienda que
 la suspensión oral se tome con alimentos (ver "Precauciones y forma de administración").

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de esta enzima en mujeres embarazadas. Los
 datos resultantes de estudios de animales con respecto a la reproducción (ver "Datos
 preclínicos sobre seguridad") se detallan en el siguiente apartado. No se debe
 utilizar Orfadin durante el embarazo o al ser que se encuentre en un período
 de lactancia con esta enzima.

La lactancia

Se desconoce si esta enzima se excreta en la leche materna. Los estudios con animales han
 demostrado efectos adversos potenciales con la exposición a lactancia en la leche. Por lo tanto, las
 mujeres que lactan sus hijos no deben administrar esta enzima ya que no puede descartarse el
 riesgo para los bebés (ver "Contraindicaciones y precauciones sobre seguridad").

Fertilidad

No existen datos sobre esta enzima sobre la fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

La influencia de Orfadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas se desconoce.
 Los datos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver "Precauciones sobre seguridad")
 indican que los efectos adversos potenciales de esta enzima no deben administrarse a los
 conductores de vehículos o a quienes operen maquinaria pesada o a quienes operen
 maquinaria pesada.

	ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral	DOS-INT-006
---	---	--------------------

REACIONES 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.

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 un ensayo clínico 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.

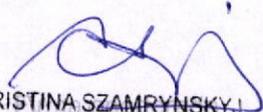
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Poco frecuente	Leucocitosis
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular
	Poco frecuente	Blefaritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Concentraciones elevadas de tirosina

Descripción de las 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. 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 83 de 140

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral	DOS-INT-006
--	---	--------------------

En los estudios clínicos, 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 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 la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234".

SOBREDOSIFICACION:

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

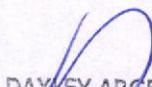
Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 100 ml de vidrio de color ámbar (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).

Presentación:

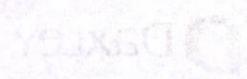
Un frasco con 90 ml de suspensión oral.


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRJNSKYJ
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



OPHTHALM
LITHIUM 4 mg/ml
suspension oral

POSITIVE

En los estudios clínicos, la farmacocinética (media \pm SD) fue de 0.5 x 10³ L/kg peso corporal y no estuvo relacionada a las dosis. Las relaciones dosis-respuesta se establecieron con los estudios. Los datos de la farmacocinética y del sistema de absorción de la suspensión oral de LITHIUM 4 mg/ml se compararon con los datos de la suspensión oral de LITHIUM 4 mg/ml.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of the oral suspension were compared with the oral suspension of LITHIUM 4 mg/ml. The pharmacokinetics of the oral suspension were compared with the oral suspension of LITHIUM 4 mg/ml. The pharmacokinetics of the oral suspension were compared with the oral suspension of LITHIUM 4 mg/ml.

Indications for use of the oral suspension

The oral suspension is indicated for the treatment of bipolar disorder. The oral suspension is indicated for the treatment of bipolar disorder. The oral suspension is indicated for the treatment of bipolar disorder. The oral suspension is indicated for the treatment of bipolar disorder.

CONTRAINDICATIONS

The oral suspension is contraindicated in patients with severe renal impairment. The oral suspension is contraindicated in patients with severe renal impairment. The oral suspension is contraindicated in patients with severe renal impairment. The oral suspension is contraindicated in patients with severe renal impairment.

- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (52) 55-5625-1234
- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (52) 55-5625-1234
- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (52) 55-5625-1234
- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (52) 55-5625-1234

Manufacture and control of the oral suspension

The oral suspension is manufactured and controlled by the manufacturer. The oral suspension is manufactured and controlled by the manufacturer. The oral suspension is manufactured and controlled by the manufacturer. The oral suspension is manufactured and controlled by the manufacturer.

Prescription

The oral suspension is prescribed by the physician.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

CONSERVACION

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener en posición vertical.

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.

No utilice Orfadin después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

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.

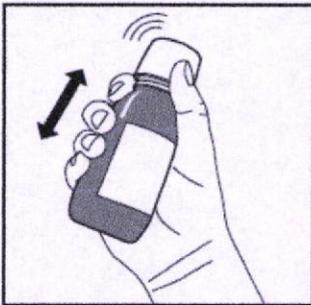


Figura A.

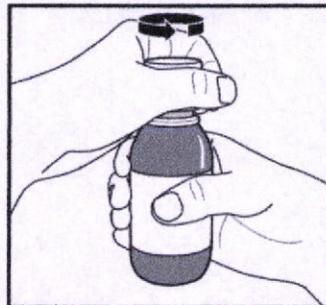


Figura B.

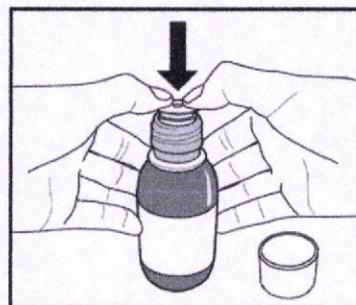


Figura C.

1. Sacar el frasco de la heladera 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).

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT

CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 87 de 140

CONSERVACION

Conservar en frascos de vidrio ámbar, 2, 5 y 10 ml, en posición vertical.
Mantener en posición vertical.
Evitar la exposición a la luz directa.
Evitar la exposición a temperaturas superiores a 30°C.
Evitar la exposición a humedad.
Evitar la exposición a gases oxidantes.
Evitar la exposición a metales pesados.

Indicaciones especiales de administración y otras precauciones

Es necesario volver a dispensar el producto antes de cada uso.
Antes de volver a dispensar el medicamento, el paciente debe ser informado de los riesgos de volver a dispensar el medicamento.
El paciente debe ser informado de los riesgos de volver a dispensar el medicamento.
El paciente debe ser informado de los riesgos de volver a dispensar el medicamento.

Se recomienda guardar para uso de 2 a 3 meses.
Evitar la exposición a la luz directa.
Evitar la exposición a temperaturas superiores a 30°C.
Evitar la exposición a humedad.
Evitar la exposición a gases oxidantes.
Evitar la exposición a metales pesados.

Como guardar un frasco de medicamento para evitar problemas

Antes de tomar el medicamento, debe seguirse el modo de uso.
Evitar la exposición a la luz directa.
Evitar la exposición a temperaturas superiores a 30°C.
Evitar la exposición a humedad.
Evitar la exposición a gases oxidantes.
Evitar la exposición a metales pesados.

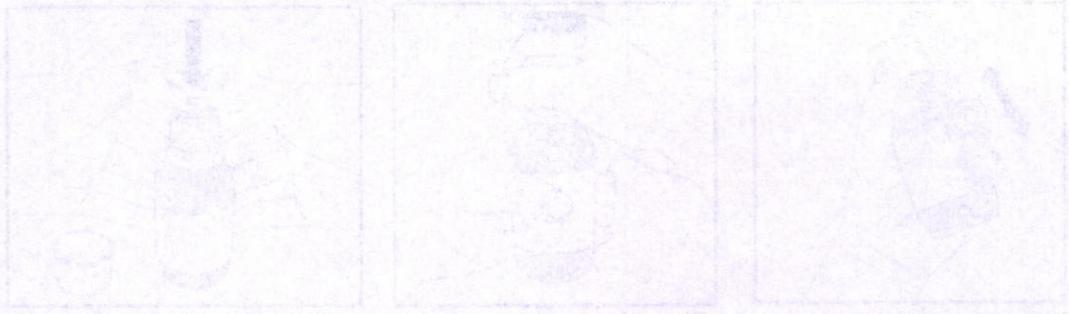


Figura 1. Como guardar un frasco de medicamento para evitar problemas

1. Evitar la exposición a la luz directa y a temperaturas superiores a 30°C.
2. Evitar la exposición a humedad.
3. Evitar la exposición a gases oxidantes.
4. Evitar la exposición a metales pesados.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

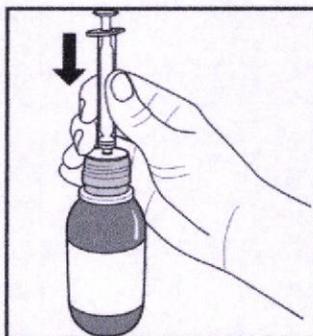


Figura E.

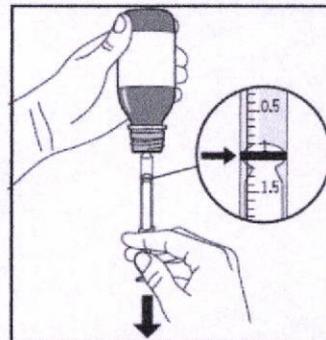


Figura F.

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 heladera.

Limpieza:

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

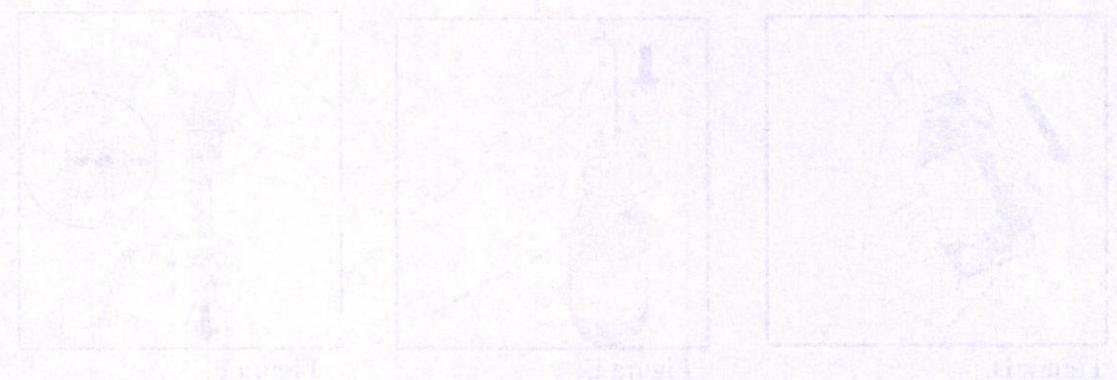
Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

El medicamento se debe administrar en forma de suspensión oral. El medicamento se debe administrar en forma de suspensión oral. El medicamento se debe administrar en forma de suspensión oral.

Forma de administración



1. Preparar la suspensión oral en un vaso limpio y seco.
2. Administrar la suspensión oral en forma de suspensión oral.
3. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
4. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
5. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
6. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
7. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
8. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
9. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.
10. Mantener el vaso en posición vertical e ingerir la suspensión oral lentamente en el fondo del vaso.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

Limpiar **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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58.497

Titular del certificado: SOBI - Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

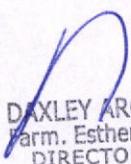
Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Celsiusgatan 43, SE-212 14 Malmö, Suecia.

Alternativamente acondicionado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Prismavägen 2, SE-141 75 Kungens Kurva, Suecia

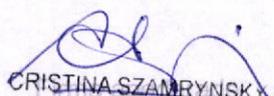
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Directora Técnica: Esther V. Torem – Farmacéutica

Fecha de última revisión:


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKI
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 91 de 140



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 PROSP SUSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:14 -03:00



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

PROYECTO DE PROSPECTO

ORFADIN® 4 MG/ML
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mililitro de suspensión oral contiene: Nitisinona 4,0 mg.

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Glicerol, Polisorbato 80, Benzoato de sodio, Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sodio, Aroma de frutilla y Agua purificada csp 1 ml

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Otros productos del tracto alimentario y metabólicos. Varios productos del tracto alimentario y metabólicos.

Clasificación ATC: A16AX04.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria tipo 1 (TH-1) es un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. La nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxilfenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, 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.

Efectos farmacodinámicos

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


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 67 de 140

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

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.

Eficacia clínica y seguridad

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)

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRÝNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

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.

Datos sobre seguridad preclínica

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).


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT

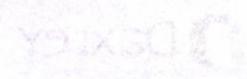

CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 71 de 140

2024-11-08

GRADUATE
NATIONAL ACADEMY
SPECIALIST UNIT



En un estudio preliminar, se evaluó el efecto de la administración de 10 mg de metoprolol en la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión. Los resultados mostraron que la administración de metoprolol resultó en una reducción significativa de la PA sistólica y diastólica en comparación con el grupo control. Este estudio preliminar sugiere que el metoprolol podría ser un agente antihipertensivo eficaz en pacientes con hipertensión.

Propiedades farmacológicas

El metoprolol es un fármaco que pertenece a la clase de los betabloqueantes selectivos. Actúa bloqueando los receptores beta-1, lo que resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción del corazón. Además, también tiene efectos vasodilatadores, lo que contribuye a la reducción de la resistencia vascular periférica. Estas propiedades hacen del metoprolol un fármaco útil en el tratamiento de la hipertensión arterial y el infarto de miocardio.

A partir de los datos de farmacocinética, se observó que el metoprolol tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 3-4 horas. Esto sugiere que el fármaco puede ser administrado una o dos veces al día. Además, el metoprolol tiene una alta afinidad por los receptores beta-1, lo que explica su selectividad. Estos datos farmacocinéticos respaldan el uso del metoprolol en el tratamiento de la hipertensión arterial.

En un estudio de farmacodinamia, se evaluó el efecto del metoprolol en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes con hipertensión. Los resultados mostraron que la administración de metoprolol resultó en una reducción significativa de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica y diastólica. Estos datos farmacodinámicos respaldan el uso del metoprolol en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Uso clínico y farmacología

El metoprolol se utiliza principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial y el infarto de miocardio. También puede ser utilizado en el tratamiento de la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis típica para la hipertensión arterial es de 50 mg una o dos veces al día. La farmacología del metoprolol se basa en su capacidad para bloquear selectivamente los receptores beta-1, lo que resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posología

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

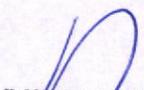
La dosis inicial recomendada en la población pediátrica y adulta es de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso. Se recomienda administrar la dosis una vez al día. No obstante, debido a que los datos son limitados en los pacientes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

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). 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).


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Fm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKYJ
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 73 de 140

Un estudio de desarrollo longitudinal y controlado realizado en el año 1990, una revisión
de la literatura científica y del conocimiento de las cosas durante el período
de desarrollo de los niños de 12 y 18 meses sugiere, respectivamente, que la
edad temprana de las habilidades lingüísticas, con frecuencia, se asocia con la edad temprana
de las habilidades de lectura. La evidencia para esto se encuentra a través de la
relación entre las habilidades lingüísticas y la edad temprana de la lectura.
En los estudios de niños de 12 y 18 meses, las habilidades lingüísticas, como el uso de palabras
y frases, se asocian con la edad temprana de la lectura. La evidencia para esto se encuentra
en los estudios de niños de 12 y 18 meses, que muestran una asociación entre las
habilidades lingüísticas y la edad temprana de la lectura. La evidencia para esto se encuentra
en los estudios de niños de 12 y 18 meses, que muestran una asociación entre las
habilidades lingüísticas y la edad temprana de la lectura.

POSICIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el
tratamiento de las infecciones con TBC.

Posición

El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el
tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado
por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con
rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las
infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico
con experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe
ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones
con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con
experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe
ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones
con TBC.

Forma de administración

La administración de rifampina debe ser iniciada con una dosis única de 600 mg o 900 mg
una vez al día. La administración de rifampina debe ser iniciada con una dosis única de 600 mg
o 900 mg una vez al día. La administración de rifampina debe ser iniciada con una dosis única
de 600 mg o 900 mg una vez al día. La administración de rifampina debe ser iniciada con una
dosis única de 600 mg o 900 mg una vez al día. La administración de rifampina debe ser
iniciada con una dosis única de 600 mg o 900 mg una vez al día. La administración de
rifampina debe ser iniciada con una dosis única de 600 mg o 900 mg una vez al día. La
administración de rifampina debe ser iniciada con una dosis única de 600 mg o 900 mg una
vez al día. La administración de rifampina debe ser iniciada con una dosis única de 600 mg
o 900 mg una vez al día. La administración de rifampina debe ser iniciada con una dosis
única de 600 mg o 900 mg una vez al día. La administración de rifampina debe ser iniciada
con una dosis única de 600 mg o 900 mg una vez al día.

El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el
tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado
por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con
rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las
infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico
con experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe
ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones
con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con
experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe
ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones
con TBC. El tratamiento con rifampina debe ser iniciado y supervisado por un médico con
experiencia en el tratamiento de las infecciones con TBC. El tratamiento con rifampina debe
ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de las infecciones
con TBC.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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.

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 tamaños de jeringas de 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:

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT

CRISTINA SZAMRYNSKY J
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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 "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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 sólo para administración por vía oral.

CONTRAINDICACIONES:

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

Las madres que reciben nitisinona no deben amamantar a sus hijos (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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. 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.

Control hepático

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


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 77 de 140

La suspensión volverá a utilizarse si el paciente no puede tomar el medicamento sólido. Antes de volver a utilizar el medicamento, el paciente debe asegurarse de que el medicamento sólido puede volver a utilizarse. El medicamento sólido debe ser administrado inmediatamente después de volver a utilizar el medicamento. La suspensión oral debe ser administrada inmediatamente después de la administración de la dosis oral. La suspensión oral debe ser administrada inmediatamente después de la administración de la dosis oral.

Se recomienda que el paciente continúe tomando el medicamento sólido durante el tiempo de utilización de la suspensión oral. Si el paciente no puede tomar el medicamento sólido, se debe administrar la suspensión oral. Se debe administrar la suspensión oral durante el tiempo de utilización de la suspensión oral.

Orfadin también se presenta en cápsulas de 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg. Se debe administrar la suspensión oral durante el tiempo de utilización de la suspensión oral. Se debe administrar la suspensión oral durante el tiempo de utilización de la suspensión oral.

Se recomienda que el paciente continúe tomando el medicamento sólido durante el tiempo de utilización de la suspensión oral. Si el paciente no puede tomar el medicamento sólido, se debe administrar la suspensión oral. Se debe administrar la suspensión oral durante el tiempo de utilización de la suspensión oral.

CONTRAINDICACIONES

Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol. Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol. Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol. Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol. Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol.

Control de calidad

Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol. Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol. Se debe evitar la administración de Orfadin a los pacientes que estén tomando medicamentos que contengan alcohol.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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, ya que se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles durante la exploración clínica.

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

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 (1 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 kernicterus (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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Fanny Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 79 de 140

de esta forma se evita el aumento de la concentración de esta sustancia en el plasma, lo que puede dar lugar a un efecto de tratamiento inadecuado. En pacientes con niveles elevados de esta sustancia en el plasma, se recomienda un intervalo de 12 horas entre las dosis de esta sustancia. Los niveles de esta sustancia en el plasma se deben controlar periódicamente.

Control de los efectos secundarios

Se recomienda controlar periódicamente el desarrollo de los efectos secundarios y los síntomas de la enfermedad. En caso de observar algún efecto secundario, se debe avisar al médico tratante. En caso de observar algún efecto secundario grave, se debe avisar al médico tratante de inmediato.

Uso concomitante con otros medicamentos

La presencia de un inhibidor de la enzima CYP 2C9, como es el caso de los inhibidores de la enzima CYP 2C9, puede provocar un aumento de los niveles de esta sustancia en el plasma. Los inhibidores de la enzima CYP 2C9, como es el caso de los inhibidores de la enzima CYP 2C9, pueden provocar un aumento de los niveles de esta sustancia en el plasma. Los inhibidores de la enzima CYP 2C9, como es el caso de los inhibidores de la enzima CYP 2C9, pueden provocar un aumento de los niveles de esta sustancia en el plasma.

Formas de presentación

Cada ml contiene 4 mg de esta sustancia en suspensión oral. Cada ml contiene 4 mg de esta sustancia en suspensión oral. Cada ml contiene 4 mg de esta sustancia en suspensión oral. Cada ml contiene 4 mg de esta sustancia en suspensión oral.

Forma de uso

Esta sustancia se debe administrar en forma de suspensión oral. Se debe administrar esta sustancia en forma de suspensión oral. Se debe administrar esta sustancia en forma de suspensión oral. Se debe administrar esta sustancia en forma de suspensión oral.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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 "Posología y forma de administración").

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 "Datos preclínicos sobre seguridad"). 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.

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 "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Fertilidad

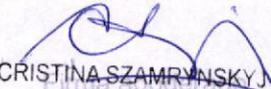
No existen datos sobre si la nitisinona afecta a la fertilidad.

EFFECTOS 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 "Reacciones adversas") 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.


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRINSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 81 de 140

La información detallada en el punto CYP 3A4 por lo que se requiere hacer un
 ajuste de la dosis cuando se administran conjuntamente con inhibidores o inductores
 de esta enzima.

A partir de los datos de un estudio de interacciones llevados a cabo en humanos se
 estableció que la relación de un fármaco inductor de CYP 3A4 con respecto al AUC
 de la teofilina por lo que el fármaco inductor puede provocar un aumento de las
 concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados fundamentalmente por
 CYP 3A4 administrados de forma concomitante (ver sección 4.4).

Las interacciones de un inductor de CYP 3A4 (taujarol) del AUC de la teofilina y
 un inductor de CYP 3A4 (taujarol) de 17 veces del AUC de la teofilina a lo
 largo de CYP 3A4 (versión 2.2).

Los estudios de interacción en la disponibilidad de la enzima, tanto con
 alimentos, reducen la tasa de absorción y en consecuencia, los niveles plasmáticos de las
 componentes séricas de los fármacos metabolizados por esta enzima. Por consiguiente, se recomienda
 la suspensión oral se tome con alimentos (ver "Farmacología" de la suspensión).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la presencia de interacción en mujeres embarazadas. Los
 datos resultantes de estudios de animales con respecto a la reproducción (ver "Datos
 preclínicos sobre seguridad") se detallan en el punto 4.6 de este informe. No se debe
 utilizar Omeprazol durante el embarazo a menos que el beneficio potencial de su empleo
 justifique el riesgo para el feto. En caso de utilizar Omeprazol durante el embarazo, se
 debe informar al médico tratante.

Lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna. Los estudios con animales han
 demostrado que el fármaco se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las
 mujeres que lactan deben evitar el uso de Omeprazol a sus hijos ya que no se ha establecido el
 riesgo para los niños (ver "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Fertilidad

No existen datos sobre la interacción de este fármaco.

EFFECTS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

La influencia de Omeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas se requiere
 una vez más advertir que el fármaco (Omeprazol) puede afectar la visión. Si
 la visión se ve afectada, el paciente no debe conducir ni utilizar maquinaria pesada o el manejo
 de vehículos.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral	DOS-INT-006
---	---	--------------------

REACIONES 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.

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 un ensayo clínico 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.

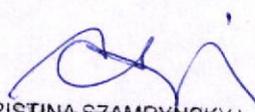
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Poco frecuente	Leucocitosis
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular
	Poco frecuente	Blefaritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Concentraciones elevadas de tirosina

Descripción de las 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. 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

REACCIONES ADVERSAS

Basado en el perfil de seguridad... Por un mecanismo de acción... En las reacciones adversas... (The text is mirrored and difficult to read due to the image quality.)

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas... (The text is mirrored and difficult to read due to the image quality.)

Reacción adversa	Frecuencia	Clasificación de riesgo de sistemas FDA
Tronco de la lengua y del sistema linfático	Poco frecuente	Clasificación de riesgo de sistemas FDA
Tronco de la lengua	Poco frecuente	Clasificación de riesgo de sistemas FDA
Tronco de la lengua y del sistema linfático	Poco frecuente	Clasificación de riesgo de sistemas FDA
Tronco de la lengua y del sistema linfático	Muy frecuente	Clasificación de riesgo de sistemas FDA
Tronco de la lengua y del sistema linfático	Muy frecuente	Clasificación de riesgo de sistemas FDA

Reacción de la piel que se debe evitar

El tratamiento con... (The text is mirrored and difficult to read due to the image quality.)

	ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral	DOS-INT-006
---	---	--------------------

En los estudios clínicos, 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 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 la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234".

SOBREDOSIFICACION:

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

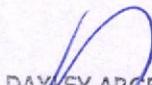
Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 100 ml de vidrio de color ámbar (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).

Presentación:

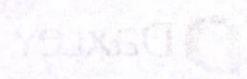
Un frasco con 90 ml de suspensión oral.


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRJNSKYJ
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



OPREXIN LITHIUM 4 mg/ml suspension oral

POSITIVE

En los estudios clínicos, la farmacocinética (media \pm SD) fue la siguiente y no estuvo relacionada con la dosis. Las relaciones dosis-respuesta con la categoría "Responda de la suspensión oral" se muestran en la Tabla 1. La suspensión oral de Oprexin se administró en dosis de 4 mg/ml y se evaluó el efecto de la suspensión oral en los pacientes.

Resumen de la información

El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico.

Indicaciones de uso de Oprexin

La suspensión oral de Oprexin debe utilizarse en el tratamiento de la depresión. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico.

CONTRAINDICACIONES

La suspensión oral de Oprexin está contraindicada en los pacientes que toman fármacos que interactúan con Oprexin. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico.

- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (01) 482-8881 / 482-8882
- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (01) 482-8881 / 482-8882
- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (01) 482-8881 / 482-8882
- Hospital de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Tel: (01) 482-8881 / 482-8882

Medicamento y contenido del envase. Cada envase contiene un litro de suspensión oral. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico. El uso de Oprexin debe basarse únicamente en la evidencia científica y no en el juicio clínico.

Presentación

Un litro de suspensión oral.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

CONSERVACION

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener en posición vertical.

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.

No utilice Orfadin después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

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.

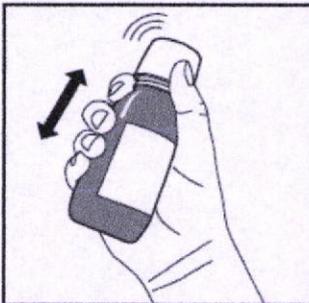


Figura A.

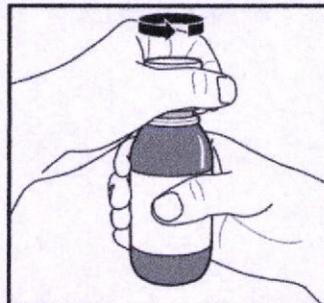


Figura B.

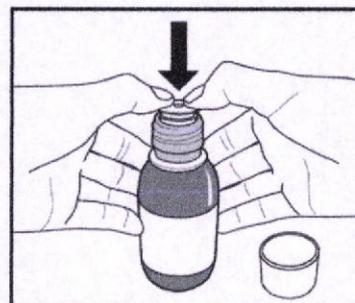


Figura C.

1. Sacar el frasco de la heladera 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).

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT

CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

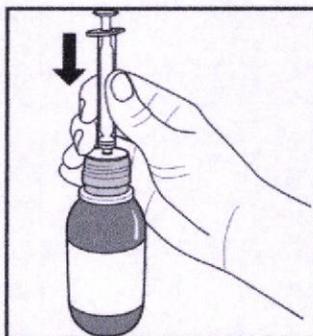


Figura E.

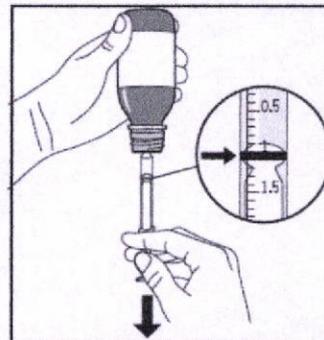


Figura F.

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 heladera.

Limpieza:

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

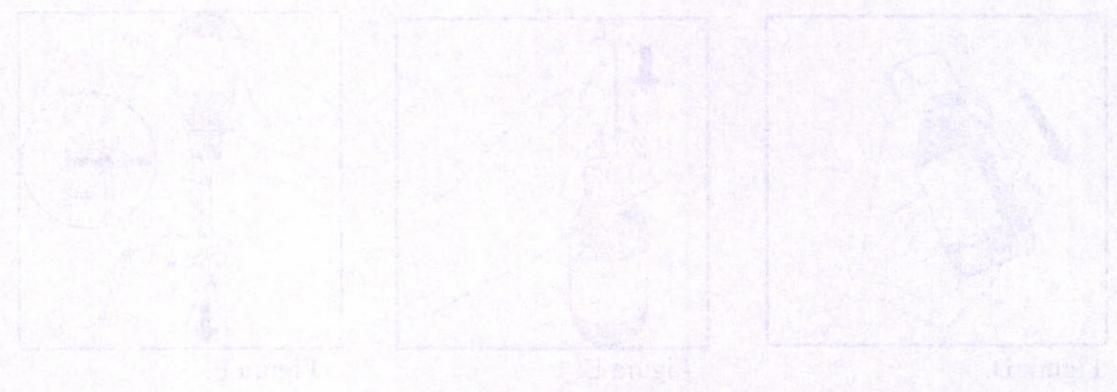
Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

El fármaco se debe administrar en un ambiente fresco y seco, evitando la exposición directa al sol y a las altas temperaturas. El fármaco debe conservarse en su envase original, protegido de la luz y a una temperatura entre 2°C y 8°C. Evitar el uso de agua caliente para preparar la suspensión.

Modo de empleo:



1. Agitar el frasco vigorosamente durante 2 minutos (Figura 1).
2. Inmediatamente retirar el tapón de frasco a guisa de frasco de frasco.
3. Añadir agua al frasco estéril de la forma que se muestra.
4. Mantener el frasco en posición vertical e agitar la jarra para una completa mezcla en el fondo del frasco.
5. Invertir con cuidado el frasco sin extraer la jarra para una completa mezcla.
6. El contenido debe ser homogéneo y libre de grumos (Figura 2).
7. Si se observa alguna turbidez en el líquido, volver a agitar vigorosamente el frasco hasta que se obtenga una mezcla homogénea.
8. Una vez preparada la suspensión, volver a tapar el frasco y agitar vigorosamente para una completa mezcla.
9. Colocar el frasco de nuevo en posición vertical y guardar vigorosamente la jarra para una completa mezcla de la suspensión.
10. La dosis debe administrarse inmediatamente en la boca (ver punto 10) para evitar que se forme un coágulo en la jarra para una completa mezcla para una completa mezcla.
11. Después de cada toma, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente.
12. El medicamento debe ser utilizado en el tiempo de acción de 30 minutos a 1 hora.
13. El medicamento debe ser utilizado en el tiempo de acción de 30 minutos a 1 hora.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

Limpiar **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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58.497

Titular del certificado: SOBI - Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Celsiusgatan 43, SE-212 14 Malmö, Suecia.

Alternativamente acondicionado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Prismavägen 2, SE-141 75 Kungens Kurva, Suecia

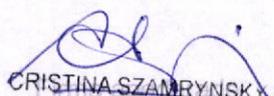
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Directora Técnica: Esther V. Torem – Farmacéutica

Fecha de última revisión:


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKI
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 91 de 140



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 PROSP SUSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:14 -03:00

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
---	---	--------------------

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ORFADIN® NITISINONA 2, 5, 10 y 20 MG CÁPSULAS DURAS

Venta bajo receta

Industria Sueca

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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no parecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido el 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

El principio activo de Orfadin es la nitisinona. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de una enfermedad poco común denominada tirosinemia hereditaria tipo 1 en adultos, adolescentes y niños (de cualquier intervalo de edad).

En esta enfermedad, 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.

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).


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546
 Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ORFADIN
NITRISINONA 2, 10 Y 50 MG
CÁPSULAS DURAS

Industria Sura

Vea sus datos

Les todo el producto farmacéutico antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

Contiene este medicamento ya que puede hacer que se sienta cansado. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Informe a su médico de todos los medicamentos que esté tomando.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es Orfidin y para qué se utiliza
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orfidin
- 3. Cómo tomar Orfidin
- 4. Efectos adversos
- 5. Composición de Orfidin
- 6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orfidin y para qué se utiliza

El principio activo de Orfidin es la nitrisinona. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que causa dolor en las articulaciones (artritis) y en la inflamación de los tejidos (sinovitis).

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. También se utiliza para el tratamiento de la migraña y la neuralgia del trigémino. Orfidin también se utiliza para el tratamiento de la artritis de la mano y la artritis de la rodilla.

Este medicamento puede tener efectos secundarios. Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas: dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, fatiga, debilidad, dolor de espalda, dolor de articulaciones, dolor de pecho, dificultad para respirar, dolor de garganta, dolor de oídos, dolor de nariz, dolor de ojos, dolor de piel, dolor de uñas, dolor de dientes, dolor de boca, dolor de lengua, dolor de garganta, dolor de nariz, dolor de ojos, dolor de piel, dolor de uñas, dolor de dientes, dolor de boca, dolor de lengua.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p align="center">ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p align="center">DOS-INT-006</p>
--	---	--

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.

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.

Uso de Orfadin con otros medicamentos

Informe a su médico 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.

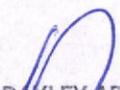
Embarazo y lactancia

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

GDE


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546
Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKYJ
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

2. Qué efectos secundarios de esperar a tomar Oritavir
 (ver sección 7)

No se han observado efectos secundarios de esperar a tomar Oritavir.
 (ver sección 7)

Oritavir es un medicamento antiviral que se utiliza para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en personas que no han alcanzado una carga viral indetectable. Oritavir actúa al bloquear la capacidad del VIH para producir nuevas copias de sí mismo. Esto ayuda a reducir la cantidad de VIH en la sangre y a prevenir la transmisión del virus a otras personas. Oritavir se toma una vez al día con o sin alimentos. Los efectos secundarios más comunes de Oritavir incluyen dolor de cabeza, náuseas, diarrea y fatiga. Si experimenta efectos secundarios graves, consulte a su médico.

Uso de Oritavir con otros medicamentos
 Informe a su médico de todos los medicamentos que está tomando, ya sea de venta libre o con receta, para evitar posibles interacciones. Oritavir puede interactuar con algunos medicamentos, como los anticoagulantes y los medicamentos para la diabetes.

Uso de Oritavir con alcohol
 Si consume alcohol mientras toma Oritavir, puede experimentar efectos secundarios como dolor de cabeza y náuseas.

Efectos secundarios y precauciones
 No se ha estudiado la seguridad de Oritavir en personas con problemas renales o hepáticos graves. Si se planea usar Oritavir, informe a su médico de cualquier problema de salud que tenga.

Conducción y uso de máquinas
 La influencia de Oritavir sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas no se ha estudiado.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p align="center">ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p align="center">DOS-INT-006</p>
--	---	--

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.

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad (tirosinemia hereditaria tipo 1).

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.

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

Si toma más Orfadin del que debe

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

Si olvidó tomar Orfadin

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

Si interrumpe el tratamiento con Orfadin

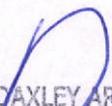
Si estima que la acción del medicamento no es la adecuada, comuníquese a su médico. No cambie las dosis ni suspenda el tratamiento sin hablar primero con su médico.

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

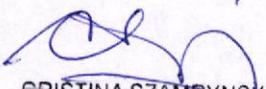
4. Posibles efectos adversos

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. Los efectos adversos oculares frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 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).


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRINSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
---	---	--------------------

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 (leucocitos).
 - Picor (prurito), inflamación de la piel (dermatitis exfoliativa), sarpullido.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
 o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234".

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 la botella y la caja después de "VTO". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

El medicamento se puede conservar durante un único período de 2 meses para las cápsulas de 2 mg y de 3 meses para las cápsulas de 5, 10 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 que lo sacó de la heladera.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su médico 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:

Almidón de maíz pregelatinizado, Dióxido de Titanio, Gelatina y Colorante negro.


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546
 Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORPADIM
MITISINONA 2.5, 10 y 20 mg
Cápsulas duras

DOS INT-008

Químicos de la Universidad de Chile

El presente informe describe los resultados obtenidos en el estudio de farmacocinética y farmacodinamia de la combinación de Mitisinona y Oxidación de la Mitisinona en plasma humano.

Los resultados de este estudio son los siguientes:

- Aumento del tiempo de eliminación de la combinación de Mitisinona y Oxidación de la Mitisinona en plasma humano.

Comunicación de este estudio a los médicos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de un efecto adverso leve que no requiere atención médica. También puede comunicarse directamente a través de la línea de atención al paciente de ANMAT.

Información adicional: ANMAT, Resolución 0000-833-1204

Respecto a la combinación de Mitisinona y Oxidación de la Mitisinona, consulte a su médico para obtener más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. Comunicación de Oxidación de la Mitisinona

Este estudio farmacocinético evaluó el efecto de la administración de Oxidación de la Mitisinona en la farmacocinética de la combinación de Mitisinona y Oxidación de la Mitisinona. Los resultados de este estudio indican que la administración de Oxidación de la Mitisinona no afecta la farmacocinética de la combinación de Mitisinona y Oxidación de la Mitisinona.

El medicamento se debe conservar en un recipiente original en un lugar seco y a temperatura ambiente (entre 2°C y 8°C). No se debe conservar en un lugar húmedo o a temperatura superior a 25°C.

No se debe utilizar este medicamento si el líquido de la ampolla está turbio o si el contenido de la ampolla no es homogéneo.

Este medicamento debe utilizarse como se indica en el prospecto y de acuerdo con las instrucciones de su médico. De esta forma ayudará a proteger el modo ambiente.

6. Comunicación de efectos e interacción adicionales

Comunicación de efectos e interacción adicionales

El medicamento activo de este estudio es Oxidación de la Mitisinona.

Cada ampolla contiene 2 mg de Oxidación de la Mitisinona.

Cada ampolla contiene 5 mg de Oxidación de la Mitisinona.

Cada ampolla contiene 10 mg de Oxidación de la Mitisinona.

Cada ampolla contiene 20 mg de Oxidación de la Mitisinona.

Los datos de farmacocinética de Oxidación de la Mitisinona son los siguientes:

Administración intravenosa: Oxidación de la Mitisinona y Oxidación de la Mitisinona

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-006
--	---	--------------------

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 blanquecino.

Las cápsulas vienen envasadas en frascos de plástico con cierres inviolables.

Cada frasco contiene 60 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58.497

Titular del certificado: SOBI - Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB - Prismavägen 2, SE-141 75 Kungens Kurva, Suecia.

Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Directora Técnica: Esther V. Torem – Farmacéutica

Fecha de última revisión:


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

GDE

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 INF PAC CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:01:45 -03:00

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ORFADIN® 4 MG/ML
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

Venta bajo receta

Industria Sueca

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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no parecen 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

El principio activo de Orfadin es la nitisinona. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de una enfermedad poco común denominada tirosinemia hereditaria tipo 1 en adultos, adolescentes y niños (de cualquier intervalo de edad).

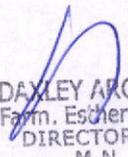
En esta enfermedad, su organismo no puede degradar totalmente el aminoácido tirosina (los aminoácidos son los elementos fundamentales de las proteínas), formándose sustancias tóxicas. Estas sustancias se acumulan en su organismo. Orfadin bloquea la degradación de la tirosina, y las sustancias tóxicas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

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).

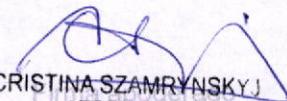
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orfadin

No tome Orfadin

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


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 93 de 140

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

OFEADIM® + METILM
INTENSIVA A MEDICINA
SUSPENSIÓN ORAL

Industria Sucka

Venta por receta

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas.
 Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
 Conocer este prospecto, ya que puede haber que ver a fecho.
 Contiene información importante para usted.
 Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque
 contiene información importante para usted.

Conforme del prospecto:

1. Que es Ofeadim y para que se utiliza.
2. Que necesita saber antes de empezar a tomar Ofeadim.
3. Como tomar Ofeadim.
4. Efectos secundarios.
5. Conservación de Ofeadim.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Que es Ofeadim y para que se utiliza:

El principio activo de Ofeadim es la combinación de este medicamento se utiliza para el tratamiento de
 una enfermedad. Este medicamento tiene una acción específica en el sistema nervioso y
 puede causar algunos efectos secundarios.
 En este prospecto se explican los efectos secundarios que puede experimentar el paciente durante el
 tratamiento con los síntomas más frecuentes de la enfermedad, los síntomas más frecuentes
 que se observan en el organismo. Ofeadim puede causar la depresión de la función
 de algunos órganos.
 Este prospecto describe los efectos secundarios que se observan al tomar este
 medicamento. Ofeadim debe tomarse con un vaso de agua y evitando el alcohol.
 Este medicamento debe tomarse con un vaso de agua y evitando el alcohol.

2. Que necesita saber antes de empezar a tomar Ofeadim:

No tome Ofeadim
 - Si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento
 (ver lista en la sección 4).



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

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.

Uso de Orfadin con otros medicamentos

Informe a su médico 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").

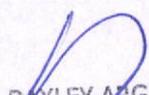
Conducción y uso de máquinas

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

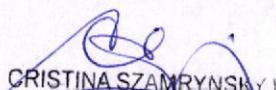
Orfadin contiene sodio, glicerol y benzoato de sodio

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 causar dolor de cabeza, molestias en el estómago y diarrea.


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT


 CRISTINA SZAMRYNSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

El benzoato de sodio puede incrementar la ictericia (amarillamiento de la piel y ojos) en 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.

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

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad (tirosinemia hereditaria tipo 1).

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.

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

Orfadin no debe inyectarse. 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 para que le aconseje.**

El envase contiene un frasco de medicamento con una cápsula de cierre, un adaptador para el frasco y tres jeringas de 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 le indicará cómo debe usarse la jeringa para uso oral en función de la dosis recetada.

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Esther Viviana Torem
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 10546

Firma DT

CRISTINA SZAMRYNSKY J
 FIRMA APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 97 de 140

El propósito de este cuestionario es determinar el nivel de conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El cuestionario está diseñado para evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos en el contexto de la atención médica. El cuestionario está diseñado para evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos en el contexto de la atención médica. El cuestionario está diseñado para evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos en el contexto de la atención médica.

3. Contexto del Estudio

El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos.

4. Metodología

El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, con el objetivo de evaluar el conocimiento de los médicos sobre el uso de los dispositivos de administración de medicamentos.

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:

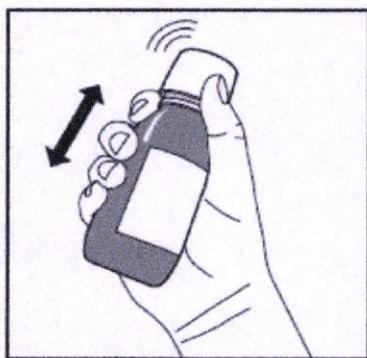


Figura A.

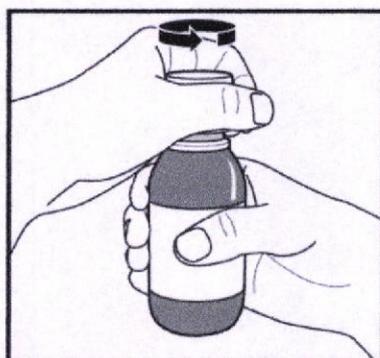


Figura B.

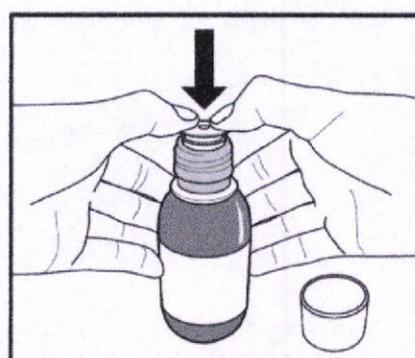


Figura C.

1. Saque el frasco de la heladera 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.

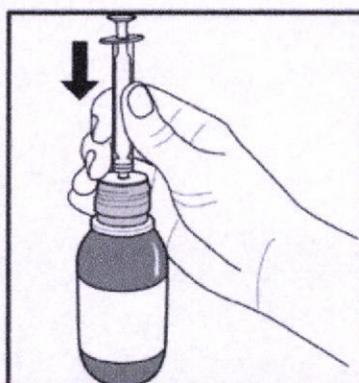


Figura E.

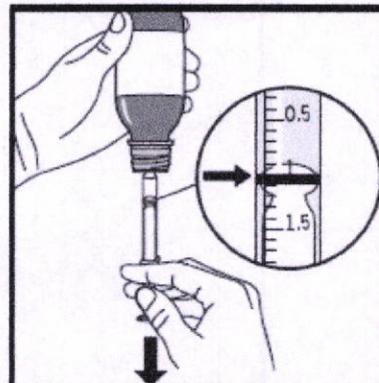


Figura F.

Como primer paso se debe preparar el frasco de la siguiente manera:
Antes de formar la primera dosis se debe agitar el frasco vigorosamente, ya que durante el almacenamiento prolongado las partículas van formando un sólido en el fondo del frasco. Sigue las instrucciones de estas instrucciones.



Figura 1



Figura 2

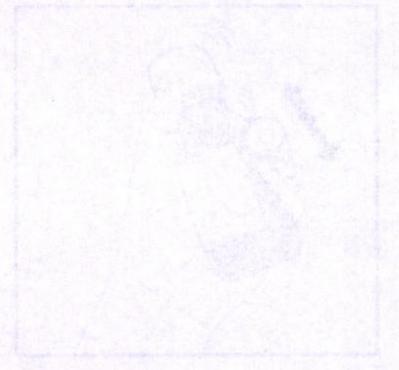


Figura 3

1. Sigue el paso de la instrucción y mezcla bien en la solución del frasco.
 2. Agitar el frasco vigorosamente durante el tiempo de agitación para que la solución que hay en el fondo del frasco se disuelva por completo (Figura 4).
 3. Quite el tapón de modo a girarlo en sentido horario para que se abra el frasco y que se ventile correctamente (Figura 5).
 4. Coloque el frasco al lado de la mesa. Quite el tapón con cuidado el frasco de plástico donde se encuentra el frasco de la suspensión (Figura 6) y deje el frasco de plástico de modo a ventilarlo.
- Para las dosis posteriores consulte el diagrama de las instrucciones. Como primer paso de la medicación.

Como primer paso de la medicación

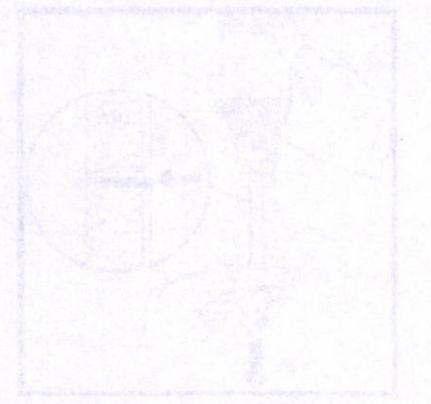


Figura 4



Figura 5



Figura 6



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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.

Si olvidó tomar Orfadin

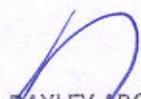
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, comuníquese a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Orfadin

Si estima que la acción del medicamento no es la adecuada, comuníquese a su médico. No cambie las 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.

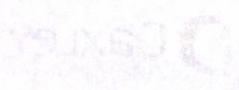
4. Posibles efectos adversos


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Vivigna Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKYJ
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



OPINIÓN
NUTRICIONAL Y DIETÉTICA
SUSPENSIÓN DE LA

BOG-INT-005

1. Agregar el texto siguiente durante el tiempo a seguir (Figura 1):
 2. Inmediatamente antes de la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 3. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 4. Después de la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 5. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 6. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 7. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 8. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 9. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 10. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.

1. Inmediatamente antes de la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 2. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 3. Después de la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 4. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 5. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 6. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 7. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 8. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 9. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.
 10. Durante la hora de la comida se puede dar un vaso de agua y un vaso de leche.



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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. Los efectos adversos oculares frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 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).

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234".

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 "VTO". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera (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 que lo sacó de la heladera.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su médico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

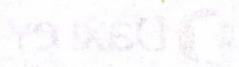

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMRYNSKI
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT

Página 103 de 140



MINISTERIO DE SALUD
CORPORACIÓN
NACIONAL DE
SANEAMIENTO

BOE INT 008

Al fin de los procedimientos de evaluación de medicamentos, el titular del medicamento deberá presentar a ANMAT el expediente de registro de medicamentos. El expediente de registro de medicamentos deberá contener la siguiente información:

- Descripción del número de registro (propiedades y glóbulos físicos (especificaciones) y reducción de determinación tipo de glóbulos físicos (farmacología))
- Datos de los autores (datos personales)
- Procedimiento de fabricación (información de la planta (farmacia exclusiva) responsable)

Comunicación de datos de los autores
El titular del medicamento deberá presentar a ANMAT, en el momento de la inscripción del medicamento, los datos de los autores del medicamento. También podrá comunicarse directamente a través de la Página Web de la ANMAT (www.anmat.gov.uy) o al correo electrónico anmat@anmat.gov.uy o al teléfono 02-22113313.

3. Conservación de Datos

El titular del medicamento deberá conservar los datos de los autores del medicamento en el momento de la inscripción del medicamento. Los datos de los autores del medicamento deberán ser conservados en el momento de la inscripción del medicamento.

Conservación de los datos de los autores del medicamento
El titular del medicamento deberá conservar los datos de los autores del medicamento en el momento de la inscripción del medicamento. Los datos de los autores del medicamento deberán ser conservados en el momento de la inscripción del medicamento.

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral</p>	<p>DOS-INT-006</p>
--	--	---------------------------

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 hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, polisorbato 80, benzoato de sodio, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, aroma de frutilla 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 ámbar 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58.497

Titular del certificado: SOBI - Swedish Orphan Biovitrum International AB - Suecia.

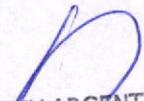
Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Celsiusgatan 43, SE-212 14 Malmö, Suecia.

Alternativamente acondicionado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Prismavägen 2, SE-141 75 Kungens Kurva, Suecia

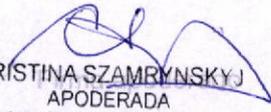
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Directora Técnica: Esther V. Torem – Farmacéutica

Fecha de última revisión:


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Esther Viviana Torem
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 10546

Firma DT


CRISTINA SZAMBRINSKY
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S A

IF-2020-02597763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-49368013 INF PAC SUSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:00:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 18:00:40 -03:00