



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3153

BUENOS AIRES, 22 ABR 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013531-12-1 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CONIFARMA - CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de países integrantes del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93) por lo que se encuadra en el Art.3 de mencionado decreto.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93), y normas complementarias.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (artículo 9º).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que de acuerdo al informe técnico basado en la documentación presentada, el que fuera elaborado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - INAME y obra como Anexo IV de la presente, recomendó autorizar su comercialización bajo "circunstancias excepcionales" y con el nombre comercial NITINE, el ingrediente farmacéutico activo NITISINONA, indicado para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de una enfermedad rara denominada TIROSINEMIA HEREDITARIA TIPO I (TH-1).

Que continúa explicando el área técnica, que la TH-1 puede presentarse en los primeros meses de vida con impacto hepático y renal, pudiendo evolucionar el paciente sin tratamiento de manera fatal en el primer año de vida, y considerando los beneficios de la NITISINONA mayores que sus riesgos.

Que siendo la TH-1 una enfermedad rara, por motivos científicos y técnicos se recomienda que su comercialización sea bajo "circunstancias excepcionales" a fin de revisar anualmente la nueva información presentada por la firma CONIFARMA - CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales de la droga NITISINONA, corresponde otorgar el registro de la especialidad medicinal NITINE bajo condiciones especiales.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario documentar que la eficacia y seguridad del mismo se mantiene, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir del otorgamiento del Certificado de Producto correspondiente.

Que asimismo a los fines de establecer el balance riesgo-beneficio el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) una vez por año el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - INAME y deberá contener: 1- Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración, 2- Información de seguridad posterior a la comercialización, 3- Actualización del prospecto, la información para los pacientes y el PMEES.

Que a fojas 634, 635 y 636 constan las evaluaciones técnicas



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

producidas por el Instituto Nacional de Medicamentos

Que a fojas 740 a 742 consta el informe de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que a fojas 752 consta el informe de la Coordinación de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscritos Bajo Condiciones Especiales.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NITINE y nombre/s genérico/s NITISINONA la que será elaborada



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

en la República Argentina por CONIFARMA - CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°", "ESPECIALIDAD MEDICINAL EN SEGUIMIENTO DE SEGURIDAD Y EFICACIA" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - El titular del registro podrá solicitar la reinscripción del Certificado debiendo presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. En caso de incumplimiento de la solicitud



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 7° - Establécese que la firma CONIFARMA - CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), el cual deberá encontrarse aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 8° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 9° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 10° - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3153

publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo;
cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-013531-12-1

DISPOSICIÓN N°: **3153**

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

3 1 5 3

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL
INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

Nombre comercial: NITINE.

Nombre/s genérico/s: NITISINONA.

Establecimiento elaborador: VICROFER S.R.L. sito en Santa Rosa N° 3676 –
Localidad de San Fernando – Provincia de Buenos Aires.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CONIFARMA S.A.
"Consortio de Integración Farmacéutica S.A" Pringles 10 piso 2 y Depósito:
Saladillo 2452, CABA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: NITINE.

Clasificación ATC: A16AX04.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes con
diagnostico confirmado de HT-1.

Genérico/s: NITISINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: NITISINONA 2 mg.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

3 1 5 3

Excipientes: GELATINA 49,1415 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 0,0204 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 178,0000 mg, AZUL BRILLANTE FCF 0,0175 mg, COLORANTE AMARILLO D. y C. Nro.10 0,0205 mg, F.D. & C. AMARILLO Nro.6 0,8740 mcg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2° C y 8° C, UNA VEZ ABIERTO PUEDE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25° C Y DESCARTAR LUEGO DE 3 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: NITINE.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnostico confirmado de HT-1.

Genérico/s: NITISINONA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

3 1 5 3

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: NITISINONA 5 mg.

Excipientes: GELATINA 49,1782 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 0,0204 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 175,0000 mg, AZUL BRILLANTE FCF 5,1110 mcg, LACA ALUMÍNICA ROJO AZORRUBINA 0,8740 mcg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2° C y 8° C, UNA VEZ ABIERTO PUEDE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25° C Y DESCARTAR LUEGO DE 3 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: NITINE.

Clasificación ATC: A16AX04.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnostico confirmado de HT-1.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Genérico/s: NITISINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: NITISINONA 10 mg.

Excipientes: GELATINA 49,1621 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 0,0203 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 170,0000 mg, FD & C ROJO NRO 40 0,01607 mg, COLORANTE AMARILLO D. Y C. NRO 10 7,6000⁺ mcg, LACA ALUMÍNICA ROJO AZORRUBINA 7,1630 mcg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2° C y 8° C, UNA VEZ ABIERTO PUEDE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25° C Y DESCARTAR LUEGO DE 3 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013531-12-1

DISPOSICIÓN N°:

3153

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3153**

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO – TÉCNICAS Y REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Genérico/s: NITINE.

Nombre Comercial: NITISINONA.

Concentración/es: NITISINONA 2 mg/5mg/10mg

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Clasificación ATC: A16AX04.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Período de vida Útil: 18 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Indicación: Está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT-1.

Epidemiología: prevalencia estimada 0,05/100000 (1/2.000.000)

Forma de administración y dosis: Oral; administrar lejos de los alimentos, por lo menos un hora antes o dos horas después de las comidas. Dosis inicial recomendada niños y adultos: 1 mg/kg/día, en 2 tomas. Se requiere dieta pobre en fenilalanina y tirosina. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Ajuste de dosis: Si al mes de iniciar el tratamiento se sigue detectando succinilacetona en orina, aumentar



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

hasta 1,5 mg/kg/día en 2 tomas y dependiendo de la respuesta valorada por parámetros bioquímicos hasta 2 mg/kg/día (máximo para todos los pacientes). El tratamiento debe ser realizado por un médico especialista.

Mecanismo de acción: Inhibidor competitivo de la enzima 4-hidroilfenilpiruvato dioxigenasa. Esta enzima cataliza el paso de 4-Hidroxifenilpiruvato a ácido homogentísico.

Entes regulatorios que ya autorizaron: FDA 2002; EMA 2006

Información disponible: La NITISINONA es un ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) indicado para el tratamiento, junto con una dieta restringida en fenilalanina y tirosina, de la TIROSINEMIA HEREDITARIA TIPO 1 (TH-1).

La TH-1 es un trastorno en el metabolismo del amino ácido no esencial Tirosina (el que puede sintetizarse a partir de fenilalanina), caracterizado por manifestaciones hepatorreñales; es una enfermedad autosómica recesiva, poco frecuente (prevalencia: 0,05/100000), originada en el déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa (Gen codificador ubicado en el locus 15q23-q25) hepática y renal requerida para el metabolismo de la tirosina. Se presenta en dos formas: una forma aguda (o infantil o franco-canadiense) que se presenta de inicio entre los 15 días y los 3 meses de edad, con impacto hepático, renal y neurológico con porfiria, neuritis y distonía, frecuentemente mortal si no se diagnostica y trata en el primer año de vida; y una forma crónica (o escandinava) que evoluciona con raquitismo refractario al tratamiento con vitamina D, síndrome renal de Fanconi. La enfermedad cursa con



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

hipertirosinemia, tirosiluria, aumento de succinilacetona en sangre y orina y trastornos en la coagulación. Su diagnóstico es clínico, bioquímico y genético.

Conclusiones: Atento a los datos existentes, la naturaleza, morbilidad y mortalidad de una enfermedad grave que afecta a los primeros meses de vida, siendo la nitisinona por su mecanismo de acción el mejor tratamiento disponible, con un balance beneficio - riesgo favorable, corresponde la comercialización bajo "circunstancias excepcionales".

Informes de las áreas técnicas:

- Departamento de Inspecciones a fojas 634 refiere que "posee condiciones técnicas necesarias".
- Departamento de Farmacología, informe digital (citado en folio 635) con fechas: - 19/12/2012, informa que "responde a la solicitud de especialidad medicinal establecida en el Artículo 1º del Decreto 150/92 y acepta la evidencia de comercialización de fojas 310-340 como producto similar". Con fecha 03/04/2013, acepta las fórmulas cuali-cuantitativas para las tres concentraciones.
- Departamento de Microbiología (citado en folio 635), informe digital de aceptación con fecha 02/01/2013.
- Departamento de Galénica (citado en folio 636), informe digital de aceptación con fecha 02/01/2013 para el envase FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA para las tres concentraciones.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Departamento de Química (citado a folio 636) informe digital de aceptación con fecha 14/08/2013 donde consta que el período de vida útil es de *18 meses conservado entre 2 y 8 °C, una vez abierto puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C y descartar a los 3 meses*".
- Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, solicita que en prospectos figure la frase: *"Especialidad medicinal en seguimiento de seguridad y eficacia"* y considera aceptables:

Rótulos de fojas 644 a 646, 678 a 680 y 712 a 714.

Prospectos de fojas 638 a 643, 672 a 677 y 706 a 711.

Información para el paciente de fojas 595 a 597.

Plan de Eficacia de foja 648 a 650, 682 a 684 y 716 a 718.

Plan de Manejo de Riesgos de fojas 651 a 671, 685 a 705 y 719 a 739

y formulario de Comunicación de afectos adversos de fojas 647, 681 y 715.

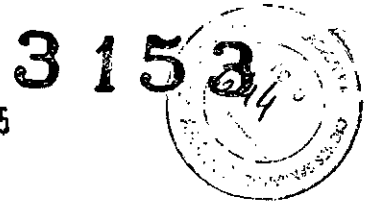
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013531-12-1

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°

3 1 5 3



Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



22 ABR 2015

09- PROYECTO DE RÓTULOS.

**NITISINONA CONIFARMA 2 mg
NITISINONA 2 mg
Cápsulas**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: frasco conteniendo 60 Cápsulas

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

INDICACIONES: Ver prospecto adjunto.

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Nitisinona		2 mg
Almidón pregelatinizado		178 mg
Cápsula		
Food Blue 2 (Azul Brillante FCF)	0,017537	mg
DC Yellow 10	0,020463	mg
FDC Yellow 6	8,7400x10 ⁻⁴	mg
Dióxido de Titanio	0,020426	mg
Gelatina incolora	49,14149	mg

INFORMACIONES TÉCNICAS Y AL PACIENTE: Ver Prospecto adjunto.

ESTE Y TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). Una vez abierto puede conservarse a temperatura ambiente hasta luego de tres meses.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Lote Nro

Vencimiento


CERTIFICADO N°

CONIFARMA – Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Pringles 10, piso 2 – (C1183ADB) – Buenos Aires – Argentina.

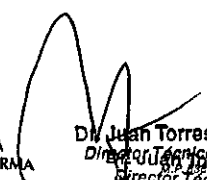
DIRECTOR TÉCNICO: Juan Torres – Farmacéutico - M.N. 8384.




Dr. Juan Torres
Presidente



Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico



Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

3 1 5 3



09- PROYECTO DE RÓTULOS.

**NITISINONA CONIFARMA 5 mg
NITISINONA 5 mg
Cápsulas**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: frasco conteniendo 60 Cápsulas

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

INDICACIONES: Ver prospecto adjunto.

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Nitisinona		5 mg
Almidón pregelatinizado		175 mg
Cápsula		
FDC Azorubicina	$0,874 \times 10^{-3}$	mg
Food Blue 2 (Azul Brillante FCF)	$5,111 \times 10^{-3}$	mg
Dióxido de Titanio	0,020427	mg
Gelatina incolora	49,17819	mg

INFORMACIONES TÉCNICAS Y AL PACIENTE: Ver Prospecto adjunto.

ESTE Y TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). Una vez abierto puede conservarse a temperatura ambiente hasta luego de tres meses.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Lote Nro

Vencimiento

CERTIFICADO N°

CONIFARMA – Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Pringles 10, piso 2 – (C1183ADB) – Buenos Aires – Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Juan Torres – Farmacéutico - M.N. 8384.



Dr. Juan Torres
Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 6384

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

09- PROYECTO DE RÓTULOS.

3 1 5 3



NITISINONA CONIFARMA 10 mg
NITISINONA 10 mg
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: frasco conteniendo 60 Cápsulas

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

INDICACIONES: Ver prospecto adjunto.

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Nitisinona		10 mg
Almidón pregelatinizado		170 mg
Cápsula		
DC Yellow 10	$7,600 \times 10^{-3}$	mg
FDC Azorubicina	$7,163 \times 10^{-3}$	mg
FDC Red 40	0,016074	mg
Dióxido de Titanio	0,020322	mg
Gelatina incolora	49,16213	mg

INFORMACIONES TÉCNICAS Y AL PACIENTE: Ver Prospecto adjunto.

ESTE Y TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). Una vez abierto puede conservarse a temperatura ambiente hasta luego de tres meses.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Lote Nro

Vencimiento

CERTIFICADO N°

CONIFARMA – Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Pringles 10, piso 2 – (C1183ADB) – Buenos Aires – Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Juan Torres – Farmacéutico - M.N. 8384.



Dr. Juan Torres
Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 0394

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

PROYECTO DE INSTRUCTIVO PARA EL PACIENTE NITINE NITISINONA

Atención:

Las recomendaciones sobre el uso de NITINE son presentadas teniendo en cuenta la experiencia acumulada sobre cómo lograr la mayor eficacia del tratamiento. Si está interesado en tener mayor información sobre la enfermedad o el tratamiento a llevar a cabo, se aconsejamos que pregunte a su médico o a su farmacéutico.

¿Qué es NITINE?

NITINE es un medicamento que contiene el principio activo nitisinona en forma de cápsulas y que según la indicación de su médico pueden contener 2 mg, 5 mg o 10 mg por cápsula.

¿Para qué enfermedad se utiliza NITINE?

NITINE se utiliza en el tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (HT-1).

Es una enfermedad infantil rara, en donde el organismo es incapaz de descomponer por completo la tirosina de los aminoácidos.

Por lo que se forman y acumulan sustancias tóxicas en el organismo.

La acumulación de esas sustancias tóxicas provocan problemas muy graves en el hígado, inclusive cáncer hepático en los niños.

Además del tratamiento con NITINE debe cuidarse la dieta alimentaria del paciente. Deben restringirse alimentos que aporten los aminoácidos tirosina y fenilalanina, que se encuentran en las proteínas de los alimentos y bebidas.

Por ello es muy importante que consulte con su médico la alimentación a administrar al paciente.

¿Cómo usar NITINE?

Le sugerimos a antes de iniciar el tratamiento consulte con su médico, quien será un profesional con experiencia en el tratamiento de pacientes con HT-1. También es muy importante la supervisión permanente de su médico respecto a los efectos y reacciones que pueda producirle el tratamiento.

El tratamiento deberá iniciarse lo antes posible ni bien es diagnosticada la enfermedad.

Su médico ajustará la dosis de NITINE a la respuesta que observe. Esa dosis está relacionada con el peso corporal del paciente. Por lo que debe ser ajustada únicamente por su médico.

Los tratamientos iniciales generalmente comienzan con una dosis de 1mg por kilogramo de peso corporal al día, dividida en dos. O sea, la dosis se divide en dos tomas diarias.

Es importante tener la precaución de ingerir NITINE lejos de los alimentos, por lo menos una hora antes de las comidas.

Las cápsulas se tragan generalmente enteras pero se pueden abrir y mezclar su contenido en una pequeña cantidad de agua o de suplemento dietético antes de tragarlos.

NITINE es una medicación que será usada por un largo plazo.

Los pacientes deberán ser controlados al iniciar el tratamiento cada dos meses, para ello el médico además de los controles clínicos, pedirá controles bioquímicos, luego del primer año de tratamiento los controles deberán ser realizados al menos cada seis meses.

¿Cómo actúa NITINE?

En la mayoría de las personas un aminoácido denominado tirosina es modificado mediante varias enzimas dando paso a su metabolismo. Los pacientes que carecen alguna de estas enzimas por lo que la tirosina en su organismo no se elimina, sino que se transforma en una serie de sustancias tóxicas presentan la enfermedad denominada tirosinemia (HT 1).

El principio activo de NITINE, (nitisinona), bloquea una enzima que convierte la tirosina en sustancias nocivas. Sin embargo, como la tirosina permanece en el organismo durante el tratamiento con NITINE, los pacientes deberán ingerir alimentos con bajo contenido en tirosina.

La dieta que consuma también debe ser baja en fenilalanina ya que ésta se convierte en tirosina en el organismo.

¿Qué beneficios tiene NITINE para los pacientes?

Los principales beneficios de NITINE es la prolongación de la esperanza de vida.

Por ejemplo, los bebés menores de dos meses que sufran de tirosinemia, tendrían normalmente unas posibilidades del 28% de vivir cinco años dándoles únicamente la dieta modificada de bajo contenido en tirosina y fenilalanina.

Si el bebe recibe un tratamiento adicional con NITINE la tasa de supervivencia aumenta hasta el 82%, por ello cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores serán las oportunidades de supervivencia.

Hay actualmente pacientes que llevan una vida normal, al haber iniciado tempranamente el tratamiento.

¿Cuáles son los riesgos asociados y reacciones que pueden observarse con NITINE?

La información existente de los pacientes tratados con NITISINONA dice que entre uno y diez pacientes de cada cien (1% a 10%), presentan efectos secundarios, que deben ser informados a su médico ni bien se presenten.

Esos efectos pueden manifestarse de diferentes maneras:

Puede disminuir el recuento de plaquetas (trombocitopenia).

Pueden disminuir el recuento de glóbulos blancos (leucopenia).

En la fórmula leucocitaria presentarse una disminución de granulocitos (granulocitopenia).

También pueden haber manifestaciones en los ojos como inflamación que bordea el párpado (conjuntivitis), inflamación de la córnea (queratitis), hipersensibilidad a la luz (fotofobia) y dolor.

Es importante informar que los pacientes también pueden presentar alguno de estos síntomas cuando no se cumple con la dieta alimentaria adecuada y se producen en el organismo acumulación de tirosina.

Por todo lo manifestado son importantes los controles periódicos y permanentes que el médico solicite.

Deberá evaluarse que el paciente no es alérgico a la nitisinona, en cuyo caso no podrá administrarse NITINE.

¿Hay antecedentes de la eficacia de NITINE?

Los primeros estudios sobre la acción de nitisinona se inician en el año 1992, observándose que nitisinona resultó ser un tratamiento eficaz de la tirosinemia HT-1, especialmente si se inicia en fases muy tempranas de la enfermedad. Ello es muy importante, ya que se inicia el tratamiento antes de que el hígado del paciente esté demasiado dañado.

NITINE también proporciona a los pacientes un mejor resultado que el obtenido, si únicamente cumple

3 1 5 3



con la dieta modificada.

Se comprobó y documentó que los beneficios de NITINE son muy superiores a sus riesgos.

En caso de dar una sobredosis:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (11) 4962-6666/2247, o bien Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

Precauciones: Mantener este y todo medicamento fuera del alcance de los niños

Para una mejor conservación es conveniente mantenerlo en heladera (2°C – 8°C)

**Durante el periodo de vida útil se puede almacenar el producto a no más de 25°C hasta 3 meses
Una vez abierto puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C, debiendo descartarse luego de tres meses.**

Conifarma - Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.

Pringles 10 piso 2° (CP 1183ADB) CABA

Director Técnico Juan Torres - Farmacéutico Matr Nro 8384

Elaborado en Santa Rosa 3676 Victoria - San Fernando (CP B1644BVF), PBA

2/2



Dr. Juan Torres
Presidente

Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 8384

Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

08. PROYECTO DE PROSPECTO Y/O INFORMACIÓN AL PACIENTE



NITISINONA CONIFARMA 2, 5 y 10 mg

NITISINONA 2, 5 y 10 mg

Cápsulas

3153

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas telescópicas de gelatina dura

COMPOSICIÓN

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Cápsula de 2 mg contiene:

NITISINONA	2	mg
Almidón pregelatinizado	178	mg

Cápsula

Food Blue 2 (Azul Brillante FCF)	0,017537	mg
DC Yellow 10	0,020463	mg
FDC Yellow 6	$8,7400 \times 10^{-4}$	mg
Dióxido de Titanio	0,020426	mg
Gelatina incolora	49,14149	mg

Cada Cápsula de 5 mg contiene:

NITISINONA	5	mg
Almidón pregelatinizado	175	mg

Cápsula

FDC Azorubicina	$0,874 \times 10^{-3}$	mg
Food Blue 2 (Azul Brillante FCF)	$5,111 \times 10^{-3}$	mg
Dióxido de Titanio	0,020427	mg
Gelatina incolora	49,17819	mg

Cada Cápsula de 10 mg contiene:

NITISINONA	10	mg
Almidón pregelatinizado	170	mg

Cápsula

DC Yellow 10	$7,600 \times 10^{-3}$	mg
FDC Azorubicina	$7,163 \times 10^{-3}$	mg
FDC Red 40	0,016074	mg
Dióxido de Titanio	0,020322	mg
Gelatina incolora	49,16213	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Nitisinona se utiliza para tratar la tirosinemia hereditaria tipo 1, también conocida como HT-1). La HT-1 se detecta en general en los recién nacidos y el tratamiento es necesario de por vida. Esta condición es causada por la falta de una sustancia natural que se necesita para romper un nutriente (tirosina) presente en los alimentos. Este efecto provoca una acumulación de mucha cantidad de la sustancia tirosina y sus compuestos relacionados en el hígado. Nitisinona actúa ayudando a prevenir la formación y acumulación de varias sustancias tóxicas que causan daño al hígado, los riñones y el sistema nervioso.

Código ATC: A16A X04.

INDICACIONES

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT1. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.



Dr. Juan Torres
Presidente

Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnica
M.P. 0304

Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



3 1 5 3

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos alimentarios y el metabolismo del tracto digestivo, tracto Varios y productos del metabolismo, código ATC: A16A X04.

El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria tipo I (HT-1) es una deficiencia de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la vía catabólica de la tirosina. La Nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa, una enzima que precede a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la vía catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la Nitisinona impide la acumulación de intermedios tóxicos maleilocoacetato y fumarilacetoacetato. En los pacientes con TH-1, estos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. Succinilacetona inhibe la vía de síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación de 5-aminolevulinato.

El tratamiento con Nitisinona lleva a normalizar el metabolismo de las porfirinas con actividad normal de la eritrocito PBG sintasa y la 5-ALA en orina, disminución de la excreción urinaria de succinilacetona, aumento de la concentración plasmática de tirosina y la excreción urinaria de ácidos fenólicos. Los datos disponibles indican que en más de 90% de los pacientes la succinilacetona en orina se normalizó durante la primera semana de tratamiento. La succinilacetona no debe ser detectable en la orina o plasma cuando la dosis de Nitisinona está adecuadamente ajustada.

Efectos sobre la supervivencia global

Cuando se compara con datos históricos para los controles, se puede ver que el tratamiento con Nitisinona junto con los resultados de restricción de la dieta genera una mejor probabilidad de supervivencia en todos los fenotipos HT-1. Esto se ve en la siguiente tabla:

Edad de inicio del tratamiento o el diagnóstico	Probabilidad de supervivencia			
	Tratamiento con Nitisinona		Control dietario	
	5 años	10 años	5 años	10 años
< 2 meses	82	--	28	--
> 2-6 meses	95	95	51	34
> 6 meses	92	86	93	59

También fue encontrado que el tratamiento con Nitisinona da lugar a un menor riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (2,3 a 3,7 veces) en comparación con los datos históricos correspondientes al tratamiento con dieta restrictiva exclusivamente. Se encontró que la iniciación temprana del tratamiento en un riesgo más reducido para el desarrollo del carcinoma hepatocelular (13,5 veces cuando se inició antes de la edad de 12 meses).

FARMACOCINÉTICA

En 10 voluntarios sanos de sexo masculino, después de la administración de una dosis única de cápsulas de Nitisinona (1 mg / kg de peso corporal), la vida media terminal (mediana) de Nitisinona en plasma fue de 54 horas. El análisis farmacocinético poblacional se ha realizado sobre un grupo de 207 pacientes con TH-1. La remoción y la vida media fueron de 0,0956 l / kg peso corporal / día y 52,1 horas respectivamente.



Dr. Juan Torres
Presidente

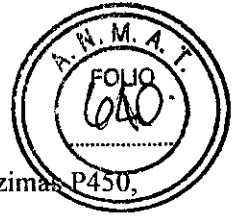
Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 0304

Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

3153



Los estudios in vitro usando microsomas hepáticos humanos y cADN expresado de de enzimas han mostrado un metabolismo mediado por CYP 3A4 limitado.

• POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

El tratamiento con Nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con HT-1. El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad debe iniciarse tan pronto como sea posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y la enfermedad renal. Adjunto al tratamiento Nitisinona, es necesaria una dieta pobre en fenilalanina y tirosina y debería ser seguido por el seguimiento de los aminoácidos plasmáticos (ver Advertencias y Reacciones adversas). La dosis de Nitisinona debería ajustarse individualmente.

La dosis inicial recomendada en la población pediátrica y de adultos es de 1 mg / kg de peso corporal / día dividida en 2 dosis administradas por vía oral

Administración

Debe administrarse lejos de los alimentos, por lo menos una hora antes o dos horas después de las comidas.

Ajuste de la dosis

Durante la monitorización periódica, es conveniente seguir succinilacetona en orina, los valores de función hepática, y los valores de alfa-fetoproteína (ver Advertencias). Si la succinilacetona es todavía detectable un mes después del inicio del tratamiento Nitisinona, la dosis Nitisinona se debe aumentar a 1,5 mg de peso corporal / kg / día dividido en 2 dosis. Una dosis de 2 mg de peso corporal / kg / día pueden ser necesarios sobre la base de la evaluación de todos los parámetros bioquímicos. Esta dosis debe ser considerada como una dosis máxima para todos los pacientes. Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, la dosis debe ajustarse sólo en función de la ganancia de peso.

Sin embargo, además de las pruebas anteriores, durante el inicio del tratamiento o si existe un deterioro, puede ser necesario seguir más de cerca todos los parámetros bioquímicos (es decir, el succinilacetona en plasma, 5-aminolevulinato (ALA) en orina y actividad porfobilinógeno globular (PBG)-sintasa).

Poblaciones especiales

No hay recomendaciones de dosis específicas para ancianos o pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La seguridad y el efecto de nitisinona se han estudiado en la población pediátrica. La recomendación de la dosis en el peso corporal mg / kg es la misma en niños y adultos.

Método de administración

La cápsula puede ser abierta y el contenido en suspensión en una pequeña cantidad de agua o formulación dietética inmediatamente antes de la toma.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar. (ver secciones Embarazo y Seguridad)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Monitorizar los niveles plasmáticos de tirosina



Dr. Juan Torres
Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 6304

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Se recomienda efectuar un examen de ojos con lámpara de hendidura (biomicroscopio) antes de iniciar el tratamiento con Nitisinona. Un paciente que muestre trastornos visuales durante el tratamiento con Nitisinona deberá ser examinado inmediatamente por un oftalmólogo. Debiera comprobarse que el paciente adhiera a su régimen dietético y la concentración plasmática de tirosina debiera ser medida. Una dieta más restrictiva en tirosina y fenilalanina debiera aplicarse en caso de que el nivel de tirosina plasmática esté por encima de 500 micromoles / L. No se recomienda para bajar el plasma

No se recomienda disminuir la concentración plasmática de tirosina reduciendo o suspendiendo la Nitisinona, puesto que el defecto metabólico puede causar el deterioro del estado clínico del paciente.

Monitoreo hepático

La función hepática deberá controlarse periódicamente mediante las pruebas de función hepática y de imagen del hígado. Se recomienda también para controlar la concentración de alfa-fetoproteína sérica. Aumento de la concentración de alfa-fetoproteína sérica puede ser un signo de un tratamiento inadecuado. Los pacientes con niveles crecientes de alfa-fetoproteína, o signos de nódulos en el hígado siempre deben ser evaluados para neoplasia hepática.

Monitoreo plaquetas y glóbulos blancos

Se recomienda que los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos sean supervisados regularmente, ya que algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles se observaron durante la evaluación clínica.

Las visitas de supervisión se deben realizar cada 6 meses, intervalos más cortos entre las visitas se recomiendan en caso de eventos adversos.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se dispone de estudios formales de interacción con otros medicamentos. Nitisinona se metaboliza in vitro por la CYP 3A4 y por lo tanto puede ser necesario ajuste de la dosis, cuando la Nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

Basándose en estudios in vitro no se espera que la Nitisinona inhiba las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. No hay estudios formales de interacción con alimentos. Sin embargo, la Nitisinona ha sido co-administrada con alimentos durante los estudios de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que si al iniciar el tratamiento con Nitisinona debe mantenerse sobre una base rutinaria de alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen aún datos suficientes sobre la utilización de Nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Seguridad). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Nitisinona no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No se ha determinado si la Nitisinona se excreta en la leche materna humana. Los estudios en 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, ya que el riesgo para el lactante no puede excluirse (ver Contraindicaciones y Seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No están disponibles estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.



Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Dr. Juan Torres
Presidente



Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 2384



REACCIONES ADVERSAS

A continuación se enumeran Las reacciones adversas posibles relacionadas con el tratamiento, clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta.

Las frecuencias se clasifican como muy frecuentes (1/10), frecuentes (entre 1/100 y 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y no conocida (que no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

De sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia

Poco frecuentes: leucocitosis

Trastornos oculares

Frecuentes: conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular

Poco frecuente: blefaritis

La piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito

El tratamiento con Nitisinona está asociado con niveles elevados de tirosina. Los niveles elevados de tirosina se han asociado con opacidad corneal y lesiones hiperqueratóticas. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia (ver Advertencias).

SOBREDOSIS

No se ha informado ningún caso de sobredosis. La ingestión accidental de Nitisinona por individuos que consumieron dietas normales no restrictivas de tirosina y fenilalanina se traducirá en elevadas concentraciones de tirosina. Los niveles elevados de tirosina se ha asociado con toxicidad 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 hay información sobre el tratamiento específico de la sobredosis.

SEGURIDAD

La Nitisinona ha mostrado toxicidad embrio-fetal en ratón y conejo a dosis clínicamente relevantes. En el conejo, la Nitisinona produjo un aumento de malformaciones (hernia umbilical y gastrosquisis) relacionados con la dosis, de a partir de una dosis 2,5 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos (2 mg / kg / día).

Un estudio de desarrollo pre y postnatal en el ratón, mostró estadísticamente significativa la supervivencia reducida de las crías y el crecimiento de las crías durante el periodo de destete a los niveles de dosis de 125 - y 25 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos, con un efecto tendencia en la supervivencia de las crías a partir de la dosis de 5 mg / kg / día. En ratas, la exposición a través de la leche ha causado la reducción media de peso las crías y lesiones corneales.

en los estudios in vitro se observó una débil actividad clastogénica aunque no mutagénica. No hubo evidencia de genotoxicidad in vivo (ensayo de micronúcleos de ratón y de hígado de ratón por ensayo de síntesis de ADN no programada). No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (11) 4962-6666/2247, o bien Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

ESPECIALIDAD MEDICINAL EN SEGUIMIENTO DE SEGURIDAD Y EFICACIA.



Dr. Juan Torres
Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 4324

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

3 1 5 3



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nro.....

Mantener este y todo medicamento fuera del alcance de los niños
Frascos de PE conteniendo 60 cápsulas
Almacenar en heladera (2°C – 8°C).

**Durante el periodo de vida útil se puede almacenar el producto a no más de 25°C hasta 3 meses
Una vez abierto puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C, debiendo descartarse
luego de tres meses.**

Conifarma - Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Pringles 10 piso 2° (CP 1183ADB) CABA
Director Técnico Juan Torres - Farmacéutico Matr Nro 8384
Elaborado en Santa Rosa 3676 Victoria - San Fernando (CP B1644BVF), PBA

Fecha de última revisión



Dr. Juan Torres
Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 6304

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013531-12-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3153 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por CONIFARMA - CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NITINE.

Nombre/s genérico/s: NITISINONA.

Establecimiento elaborador: VICROFER S.R.L. sito en Santa Rosa Nº 3676 - Localidad de San Fernando - Provincia de Buenos Aires.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CONIFARMA S.A. "Consortio de Integración Farmacéutica S.A" Pringles 10 piso 2 y Depósito: Saladillo 2452, CABA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: NITINE.

Clasificación ATC: A16AX04.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT-1.

Genérico/s: NITISINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: NITISINONA 2 mg.

Excipientes: GELATINA 49,1415 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 0,0204 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 178,0000 mg, AZUL BRILLANTE FCF 0,0175 mg, COLORANTE AMARILLO D. y C. Nro.10 0,0205 mg, F.D. & C. AMARILLO Nro.6 0,8740 mcg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2° C y 8° C, UNA VEZ ABIERTO PUEDE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25° C Y DESCARTAR LUEGO DE 3 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: NITINE.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT-1.

Genérico/s: NITISINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: NITISINONA 5 mg.

Excipientes: GELATINA 49,1782 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 0,0204 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 175,0000 mg, AZUL BRILLANTE FCF 5,1110 mcg, LACA ALUMÍNICA ROJO AZORRUBINA 0,8740 mcg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2° C y 8° C, UNA VEZ ABIERTO PUEDE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25° C Y DESCARTAR LUEGO DE 3 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: NITINE.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT-1.

Genérico/s: NITISINONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: NITISINONA 10 mg.

Excipientes: GELATINA 49,1621 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 0,0203 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 170,0000 mg, FD & C ROJO NRO40 0,01607 mg, COLORANTE AMARILLO D. Y C. NRO 10 7,6000 mcg, LACA ALUMÍNICA ROJO AZORRUBINA 7,1630 mcg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2° C y 8° C, UNA VEZ ABIERTO PUEDE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25° C Y DESCARTAR LUEGO DE 3 MESES.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende a CONIFARMA - CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A. el
Certificado Nº **57672**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____
días del mes de **22 ABR 2015** de _____, siendo su vigencia por un (1) año a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **3153**

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.