



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10555-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 9 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-000139-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-000139-17-7 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DAXLEY ARGENTINA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ORFADIN, ingrediente farmacéutico activo NITISINONA, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Que el artículo 1° 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, 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 2° 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 la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 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.”

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 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 la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 309/327 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacocinética, toxicidad general y toxicidades especiales presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado aceptable por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 329 a 331 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal ORFADIN.

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 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 todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA NITISINONA y los alcances de la autorización conferida por la Comunidad Europea y la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto ORFADIN.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y

por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 76 a 84 y el consentimiento informado de Fs. 138 a 146.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ORFADIN/NITISINONA, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos 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 se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

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 ORFADIN/NITISINONA, la que será importada a la República Argentina por DAXLEY ARGENTINA S.A., con los datos identificatorios característicos, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los proyectos de prospecto, según consta en el anexo IF- 2017-19196907-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de Rótulo, según consta en el anexo IF- 2017-19196833-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de etiqueta, según consta en el anexo IF- 2017-19196934-APN-DERM#ANMAT; información para pacientes, según consta en el anexo IF- 2017-19197008-APN-DERM#ANMAT y Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad, según consta en el anexo IF- 2017-19197068-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º. - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM.

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°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES

ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con ORFADIN/NITISINONA, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma DAXLEY ARGENTINA S.A., deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de medicamentos Que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - 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 o

importación 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 10° - Incorpórese el producto ORFADIN/NITISINONA de la firma DAXLEY ARGENTINA S.A., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en 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 12° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ORFADIN.

Nombre/s genérico/s: NITISINONA.

Nombre o razón social: DAXLEY ARGENTINA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: APOTEK PRODUKTION & LABORATORIER AB; PRISMAVAGEN 2, KUNGENS KURVA, 141 75, SWEDEN; Y APOTEK PRODUKTION & LABORATORIER AB, CELSIUSGATAN 43, MALMO, 20120, SWEDEN. Acondicionamiento Secundario Alternativo: DAXLEY ARGENTINA S.A. JOSÉ INGENIEROS 2489, OLIVOS, BUENOS AIRES.

País de Origen: SUECIA

País de procedencia: SUECIA/URUGUAY

País de Consumo: ESPAÑA

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

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 2 mg.

IFA: NITISINONA 2 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 214,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: ENVASE CON 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier

intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 5 mg.

IFA: NITISINONA 5 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 211,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: ENVASE CON 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 10 mg.

IFA: NITISINONA 10 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 206,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: ENVASE CON 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 20 mg.

IFA: NITISINONA 20 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 198,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN ORAL

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 4 mg/ml

IFA: NITISINONA 4 mg/ml

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 5.000 mg/ml, glicerol 500.000 mg/ml, polisorbato 80 0.135 mg/ml, benzoato de sodio 1.000mg/ml, ácido cítrico monohidrato 8.980mg/ml, citrato de sodio 2.130 mg/ml, aroma a frutilla 0.700mg/ml, agua purificada csp 1 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de 100 ml de vidrio color ámbar (tipo III) con un cierre de rosca blanco de seguridad de polietileno de alta densidad a prueba de niños y precinto anti-manipulación.

Presentación: Frasco con 90 ml de suspensión oral, acompañado de un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (de 1 ml, 3 ml, y 5 ml).

Contenido por unidad de venta: Frasco con 90 ml de suspensión oral, acompañado de un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (de 1 ml, 3 ml, y 5 ml).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: 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 debe desechar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000139-17-7

DISPOSICIÓN N°:

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.10.09 18:43:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.09 18:43:46 -0300'

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

PROYECTO DE PROSPECTO

ORFADIN®
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mililitro de suspensión oral contiene:

Nitisinona	4,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,000 mg
Glicerol	500,000 mg
Polisorbato 80	0,135 mg
Benzoato de sodio	1,000 mg
Ácido cítrico monohidrato	8,980 mg
Citrato de sodio	2,130 mg
Aroma de frutilla	0,700 mg
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-hidroxiifenilpiruvato 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.

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Verónica Padín
 Directora Técnica


 CRISTINA SZAMRINSKY

	ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral	DOS-INT-005
---	---	--------------------

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

Cuando se comparan con los datos de los controles históricos, se pueda ver que el tratamiento con nitisinona junto con la dieta restrictiva aumenta la probabilidad de supervivencia en todos los fenotipos TH-1. Esto se puede ver en la siguiente tabla:

Edad al inicio del tratamiento o diagnóstico	Probabilidad de supervivencia			
	Tratamiento con Nitisinona		Control de la dieta	
	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 se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (2,3 a 3,7 veces) 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 (13,5 veces cuando se iniciaba antes de los 12 meses).

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.

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



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006

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 al día y dividida en 2 tomas administradas por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso.

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 dividida en 2 tomas.

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 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.

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

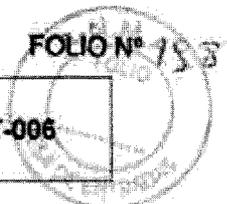
 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Firm. Verónica Padin,
 Directora Técnica


 CRISTINA SZAMRYNSKY,
 APODERADA



ORFADIN
NITISINONA 4 mg/ml
Suspensión oral

DOS-INT-006



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 Orfadín	
	mg	ml
	1,00	0,25
	1,25	0,31
	1,50	0,38
	1,75	0,44
	2,00	0,50
	2,25	0,56
	2,50	0,63
	2,75	0,69
	3,00	0,75
	3,25	0,81
	3,50	0,88
	3,75	0,94
	4,00	1,00

Jeringa para uso oral de 3 ml (graduación de 0,1 ml)	Dosis de Orfadín	
	mg	ml
	4,5	1,1
	5,0	1,3
	5,5	1,4
	6,0	1,5
	6,5	1,6
	7,0	1,8
	7,5	1,9
	8,0	2,0
	8,5	2,1
	9,0	2,3
	9,5	2,4
	10,0	2,5
	10,5	2,6
	11,0	2,8
	11,5	2,9
	12,0	3,0

Jeringa para uso oral de 5 ml (graduación de 0,2 ml)	Dosis de Orfadín	
	mg	ml
	13,0	3,2
	14,0	3,6
	15,0	3,8
	16,0	4,0
	17,0	4,2
	18,0	4,6
	19,0	4,8
	20,0	5,0

Información importante sobre las instrucciones de uso:

Es necesario volver a dispersar el producto antes de cada uso mediante agitación vigorosa. Antes de volver a dispersarlo, el medicamento pueda 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.

Orfadín 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").

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

	ORFADIN NITISINONA 4 mg/ml Suspensión oral	DOS-INT-008
---	---	--------------------

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. 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.

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).


DAXLEY ARGENTINA S.A
Farm. Verónica Padua
Directora Técnica


CRISTINA SZAMRYNSKA
APODERADA
DAXLEY ARGENTINA S.A

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

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:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

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 estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

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

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Verónica Padín
 Directora Técnica

 CRISTINA SZAMRINSKY,
 APODERADA

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

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.

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").

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT



DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Verónica Padín
 Directora Técnica

 página 7 de 20
 CRISTINA SZAMIRYNSKY

	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 sistemas 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) 4941-8191 / 6012.

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

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

DATOS FARMACÉUTICOS

Forma farmacéutica

Suspensión oral.

Suspensión blanca, opaca y ligeramente viscosa.

Lista de Excipientes

Nitisinona

Hidroxipropilmetilcelulosa

Glicerol

Polisorbato 80

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

Benzoato de sodio
 Ácido cítrico monohidrato
 Citrato de sodio
 Aroma de frutilla
 Agua purificada.

Incompatibilidades

No aplica.

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.

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 debe desechar.

No utilice Orfadín 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.

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

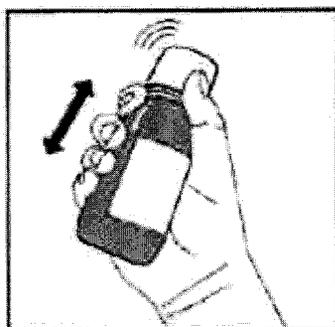


Figura A.

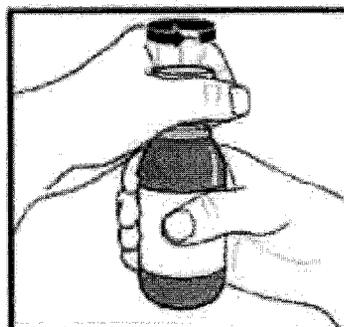


Figura B.

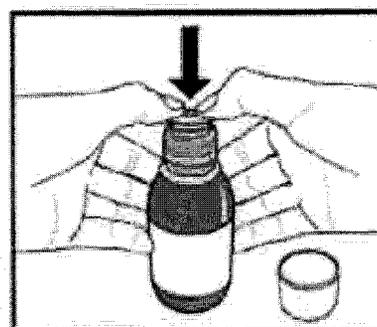


Figura C.

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).
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

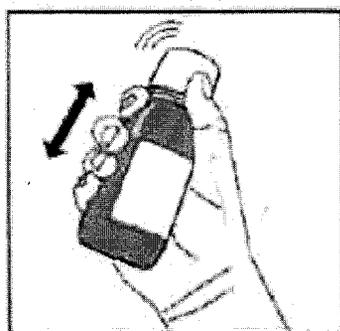


Figura D.

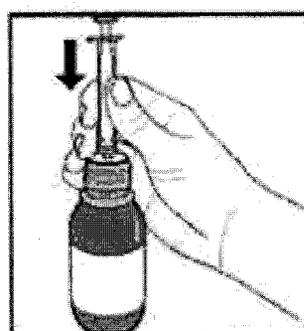


Figura E.

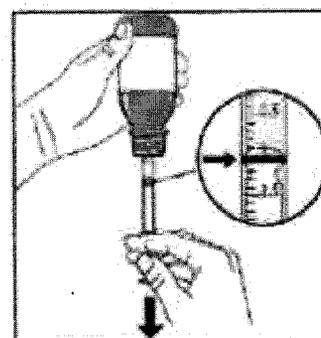


Figura F.

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, sacar la jeringa para uso oral y volver a preparar la dosis.

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

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:

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°

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

Elaborado por Apotek Produktion & Laboratorier AB – Celsluggatan 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.

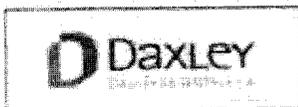
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT


DAXLEY ARGENTINA S.A.





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

FOLIO N° 132
 DOS-INT-806



PROYECTO DE PROSPECTO

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Orfadín 2 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	2,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	214,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Orfadín 5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	5,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	211,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Orfadín 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	10,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	206,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Orfadín 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	20,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	198,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

Daxley Argentina S.A.
 Farm. Virónica Padilla
 Directora Técnica

Cristina Szamrinsky
 CRISTINA SZAMRYNSKY

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

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.

Propiedades farmacodinámicasMecanismo 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-hidroxiifenilpiruvato 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

Cuando se comparan con los datos de los controles históricos, se puede ver que el tratamiento con nitisinona junto con la dieta restrictiva aumenta la probabilidad de supervivencia en todos los fenotipos TH-1. Esto se puede ver en la siguiente tabla:

Edad al inicio del tratamiento o diagnóstico	Probabilidad de supervivencia			
	Tratamiento con Nitisinona		Control de la dieta	
	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

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

También se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (2,3 a 3,7 veces) 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 (13,5 veces cuando se iniciaba antes de los 12 meses).

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.

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 gastroquisis) 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 periodo 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 28 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 al día y dividida en 2 tomas administradas por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso.

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

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 dividida en 2 tomas.

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 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.

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.

Orfadín 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").

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. 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

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

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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

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 estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

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").

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

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.

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

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

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.

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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Forma farmacéutica

Cápsula dura.

Orfadin 2 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 2mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

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

Orfadin 5 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 5mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

Orfadin 10 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 10mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

Orfadin 20 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 20mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

Las cápsulas contienen un polvo entre blanco y blanquecino.

Lista de Excipientes

Contenido de la cápsula

Nitisinona, Almidón de maíz pregelatinizado.

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de Titanio

Impresión

Colorante negro

Incompatibilidades

No aplica.

Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación:

60 cápsulas.

CONSERVACION

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

Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual debe desechar el medicamento.

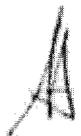
No utilice Orfadin después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Precauciones especiales de eliminación

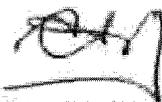
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

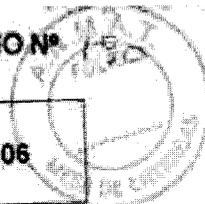


DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Verónica Pastor
 Directoro J. J. J. J.



CRISTINA SZAMRYNSKYJ
 APODERADA

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



"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°

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.

Director Técnico: Verónica Padin - Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19196907-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-47-139-17-7 Proy. Prospecto NITISINONA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.05 14:47:02 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.05 14:47:02 -03'00'

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	DOS-INT-008
---	---	--------------------

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

ORFADIN 2 MG
NITISINONA 2 MG
CÁPSULAS DURAS

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	2,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	214,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Via administración: Oral.

Lote:

Vto.:

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

Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual debe desechar el medicamento.

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°

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: Verónica Padin - Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT

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

ORFADIN 5 MG
NITISINONA 5 MG
CÁPSULAS DURAS

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	5,00 mg
Aímidón de maíz pregelatinizado	211,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Lote:

Vto.:

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

Durante el periodo de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único periodo de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual debe desechar el medicamento.

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°

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: Verónica Padin - Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT


DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farmacéutica



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

ORFADIN 10 MG
NITISINONA 10 MG
CÁPSULAS DURAS

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	10,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	206,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Lote:

Vto.:

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

Durante el periodo de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único periodo de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual debe desechar el medicamento.

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°

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: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Firma: Verónica Padin
Directora Técnica


CRISTINA

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

ORFADIN 20 MG
NITISINONA 20 MG
CÁPSULAS DURAS

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	20,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	198,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Lote:

Vto.:

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

Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25 °C, después del cual debe desechar el medicamento.

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°

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: Verónica Padin - Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica


CRISTINA SZAMRINSKY

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

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

ORFADIN®
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

Cada mililitro de suspensión oral contiene:

Nitisinona	4,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,000 mg
Glicerol	500,000 mg
Polisorbato 80	0,135 mg
Benzoato de sodio	1,000 mg
Ácido cítrico monohidrato	8,980 mg
Citrato de sodio	2,130 mg
Aroma de frutilla	0,700 mg
Agua purificada	csp 1 ml

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Via administración: Oral.

Contenido: 1 Frasco con 90 ml de suspensión oral, acompañado de un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (de 1 ml, 3 ml y 5 ml).

Lote:

Vto.:

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 debe desechar.

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°

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

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

IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT

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

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.

Director Técnico: Verónica Padín - Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT

DAXLEY ARGENTINA S.A.
Verónica Padín





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19196833-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-47-139-17-7 Proy Rotulo Estuche NITISINONA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

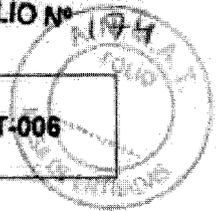
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.05 14:46:46 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.05 14:46:47 -03'00'

FOLIO Nº

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



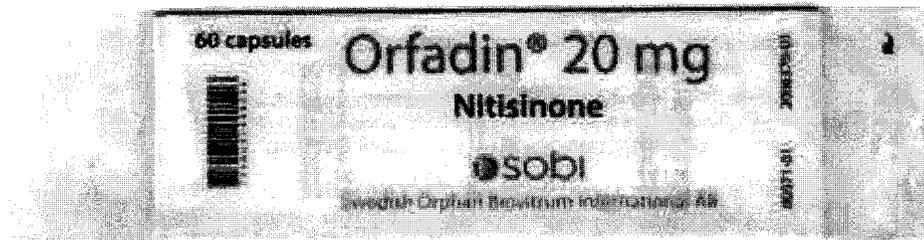
ORFADIN® 20 MG
Cápsulas duras
NITISINONA

60 cápsulas

SOBI

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

Fecha en que se sacó de la nevera: _____



IF-2017-19196934-APN-DERM#ANMAT


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Verónica Parra



página 1 de 5

Página 4 de 4

FOLIO N° 173

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

ORFADIN® 10 MG
Cápsulas duras
NITISINONA

60 cápsulas
SOBI

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

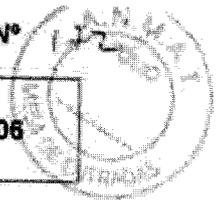
Fecha en que se sacó de la nevera: _____



IF-2017-19196934-APN-DERM#ANMAT


 Daxley Argentina
 Gerente Técnico
 Directora Técnica


 CRISTINA



	<p align="center">ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras</p>	<p align="center">DOS-INT-006</p>
---	---	--

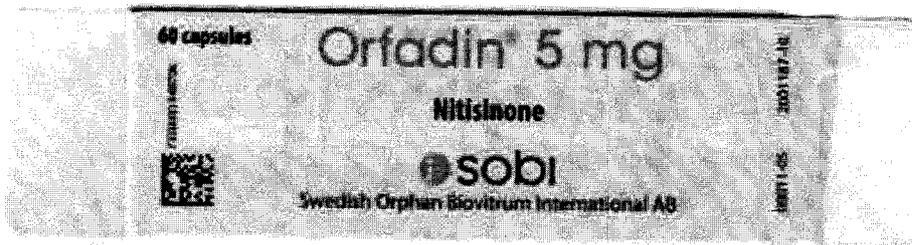
ORFADIN® 5 MG
Cápsulas duras
NITISINONA

60 cápsulas

SOBI

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

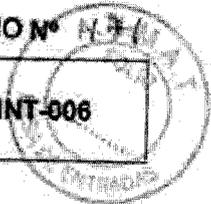
Fecha en que se sacó de la nevera: _____



IF-2017-19196934-APN-DERM#ANMAT

 **DAXLEY ARGENTINA S.A.**
 Calle Verdónica Posilla

	ORFADIN NITISINONA 2, 5, 10 y 20 mg Cápsulas duras	FOLIO N° 147-11 DOS-INT-006
---	---	--



PROYECTO DE ETIQUETAS

Se utilizan etiquetas booklet. A continuación se describe el texto en español para cada concentración y se adjunta una etiqueta.

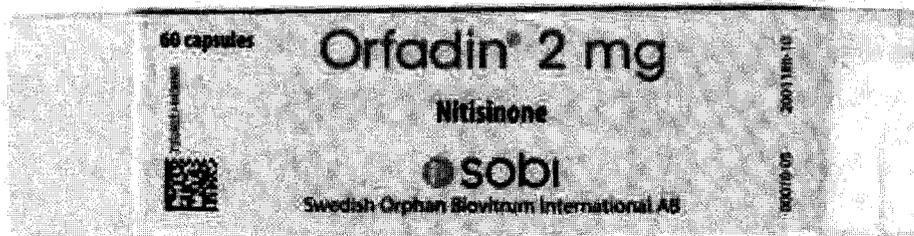
ORFADIN® 2 MG
Cápsulas duras
NITISINONA

60 cápsulas

SOBI

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

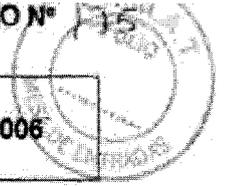
Fecha en que se sacó de la nevera: _____



IF-2017-19196934-APN-DERM#ANMAT

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Calle Veneranda Pavón
 Ciudad de Buenos Aires


CRISTINA SZAMRYNSKY



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

PROYECTO DE ETIQUETAS (Suspensión oral)

Se utiliza etiqueta booklet. A continuación se menciona el texto en español y se adjunta una etiqueta.

ORFADIN 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL
NITISINONA

90 ml

Sólo por vía oral. 1 ml contiene 4 mg de Nitisinona.

Leer cuidadosamente el prospecto antes de utilizar este medicamento. Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

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 nevera: _____

Lote:

EXP.:



IF-2017-19196934-APN-DERM#ANMAT

DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Derm. Verónica Páramo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19196934-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-47-139-17-7 Proy. ETIQUETA NITISINONA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.05 14:47:09 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.05 14:47:09 -03'00'

FOLIO N° 2.06
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ORFADIN®
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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).

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

IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT


DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Verónica Parfisi



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

Advertencias y precauciones

- Consulte con su médico antes de empezar a tomar Orfadin, 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.

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.

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 kernicterus (depósito 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 las concentraciones plasmáticas de bilirrubina se hayan normalizado.

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

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 dividida en 2 tomas. Su médico ajustará la dosis individualmente.

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.

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:

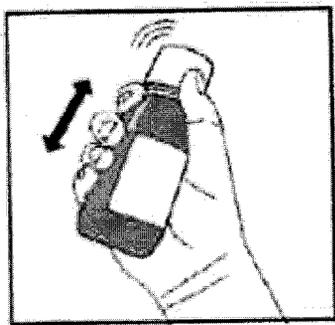


Figura A.

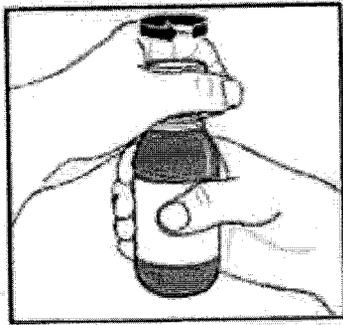


Figura B.

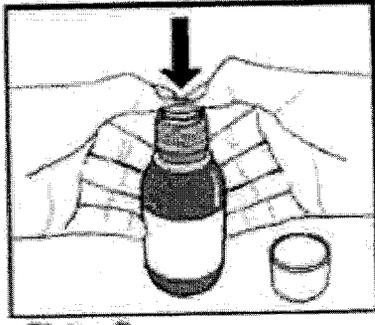


Figura C.

IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT

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

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:

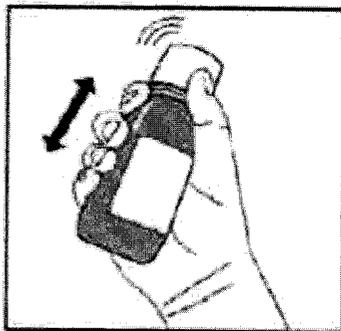


Figura D.

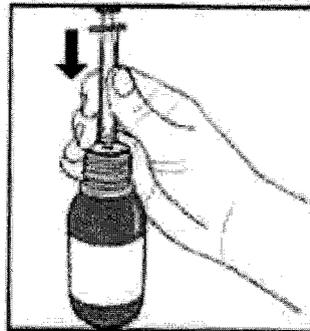


Figura E.

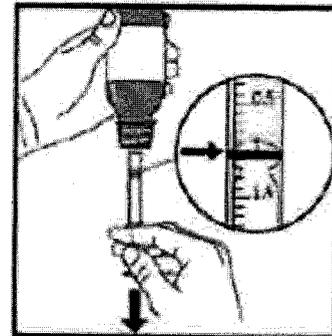


Figura F.

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).

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

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 Orfadín del que debe

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

Si olvidó tomar Orfadín

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 Orfadín

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).

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.

IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT

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

5. Conservación de Orfadin

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.
 No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en 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.

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°

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.

Director Técnico: Verónica Padín – Farmacéutica

Rev. 12-2016

	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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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).

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 5. Precauciones y advertencias)

 DAXLEY ARGENTINA S.A.
Farm. Verónica Padin
Directora Técnica

 CRISTINA SZAMIRYNSKY

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

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar Orfadin, 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.

Uso de Orfadin con alimentos

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

Embarazo y lactancia

No se ha estudiado la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas y en mujeres que amamantan. Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Si se queda embarazada deberá consultar a su médico inmediatamente. No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento (ver sección "No tome Orfadin").

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Orfadin

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

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 dividida en 2 tomas. Su médico ajustará la dosis individualmente.

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.

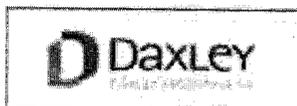
Si toma más Orfadin del que debe

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

IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENT S.A.S.
Farm. Verónica Focini
Directora Técnica

 CRISTINA SZAMRINSKY
APROBADA



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

FOLIO N° 183

DOS-INT-006

Si olvidó tomar Orfadín

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 Orfadín

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).

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 Orfadín

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 "EXP". 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 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.

IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT

DAXLEY ARGENT.
Farm. Verónica Poggi
Directora Técnica

CRISTINA SZAMRYNSKY

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

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:

Contenido de la cápsula: almidón, pregelatinizado (de maíz).

Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E 171).

Impresión: Colorante negro.

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°

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.

Director Técnico: Verónica Padín - Farmacéutica

Rev. 12-2016


 DAXLEY ARGENTINA S.A.
 Farm. Verónica Padín
 Directora Técnica


 CRISTINA SZAMRYSKY
 APODERADA
 DAXLEY ARGENTINA S.A.

IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19197008-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-47-139-17-7 Info Pacientes NITISINONA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.05 14:47:21 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.05 14:47:24 -03'00'

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 1 de 73

**PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA,
EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD
(PMEES)**

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 2 de 73

INTRODUCCIÓN

El presente Plan se confecciona a fin de evaluar anualmente la Eficacia, Efectividad y Seguridad de **Orfadin** en la patología poco frecuente de Tirosinemia Hereditaria tipo 1 (TH-1).

El mismo contiene la metodología que aplicará el laboratorio para monitorear los resultados del uso del medicamento en los pacientes para las indicaciones propuestas.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 3 de 73

Contenido del Plan:

1	Prevalencia de la enfermedad
2	Indicaciones del producto
3	Prospecto del producto
4	Diseño del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad
4.1	Registro de prescriptores
4.2	Capacitación del prescriptor
4.3	Registro de pacientes tratados con Orfadin
4.4	Monitoreo de rutina y recopilación de reacciones adversas
4.5	Análisis y reporte de la información
4.6	Revisión Bibliográfica
5	Persona de contacto
6	Referencias
7	Anexos
A-1	Proyecto de Prospecto
A-2	Proyecto de Información para el paciente
A-3	Guía para el profesional
A-4	Registro de Capacitación del prescriptor
A-5	Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con Orfadin
A-6	Guía para pacientes y/o cuidadores
A-7	Consentimiento informado
A-8	Formulario de Notificación de Reacciones Adversas

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 4 de 73

1. Prevalencia de la enfermedad

La Tirosinemia tipo I tiene una incidencia a nivel mundial de aproximadamente 1/100.000 nacimientos. En algunos lugares la incidencia es mayor, por ejemplo en Finlandia (1/63.000) y la región de SaguenayLac St Jean, Quebec, Canadá con una incidencia de 1/1800.

Se conocen menos de 900 pacientes en el mundo, de los cuales 16 se encuentran en Argentina. Estos datos se resumen en la Tabla1.

Tabla 1

INDICADOR	PUBLICADA	ARGENTINA	Nº PACIENTES EN ARGENTINA
Prevalencia	1 en 2.000.000*	S/Datos ****	16
Prevalencia puntual (al nacimiento)	0,9 en 100 000**	S/Datos ****	---
Incidencia	1 en 100 000*** 1/50.000 (Noruega), 1/63.000 (Finlandia), 1/1800 (región de Saguenay Lac St Jean, Quebec, Canadá)	S/Datos ****	---

*[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3494&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=tirosinemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Tirosinemia-tipo-1&title=Tirosinemia-tipo-1&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3494&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=tirosinemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Tirosinemia-tipo-1&title=Tirosinemia-tipo-1&search=Disease_Search_Simple). Visualización 04/08/2016.

**[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabetico.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf). Visualización 04/08/2016.

***De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. Am J Hum Genet 1990; 47 (2) : 302-7.

**** Programa Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas. MSAL

2. Indicaciones del producto

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.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 5 de 73

3. Prospecto del Producto

El Proyecto de prospecto presentado e Información para el Paciente (Anexos A1 y A2) contienen toda la información necesaria para el uso seguro del medicamento tanto por prescriptores como por el paciente. Es muy importante que el mismo sea consultado periódicamente por ellos a fin de evacuar dudas acerca de **ORFADIN**.

Dentro de las tareas de capacitación del laboratorio para los profesionales se incluirá la "lectura y comprensión" del mismo.

A su vez se destaca que las tareas detalladas en el presente plan tienen sustento en las advertencias incluidas en el Prospecto vigente (dosificación y ajustes, precauciones, reacciones adversas, entre otros).

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 6 de 73

4. Diseño del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad para Orfadin

En el marco del presente plan se establecerán las siguientes actividades para el monitoreo durante el uso de **ORFADIN**.

- Establecer un registro de los prescriptores para **ORFADIN** a fin de poder interactuar con ellos, darles las herramientas para el uso seguro del mismo y poder implementar el “monitoreo” en los pacientes que reciban la medicación.
- Capacitar al prescriptor en el uso adecuado de **ORFADIN**, haciendo hincapié en el esquema de dosificación y los ajustes a realizar dependiendo de cada paciente, como así también en la importancia de realizar una rutina de chequeos determinados de acuerdo al perfil de la droga en uso y a la prevención o mitigación de la aparición de reacciones adversas. Incluir en el monitoreo de rutina a realizar por el prescriptor detalles del avance de la enfermedad.
- Establecer un Registro de pacientes tratados con **ORFADIN** que permita identificar a los pacientes expuestos a la droga a monitorear. Obtener el consentimiento de los mismos para el uso de la medicación y proveer una guía adecuada para el manejo de **ORFADIN** por cada paciente o cuidador.
- Recolectar información concreta de cada paciente del Registro generado: Edad, sexo, estado basal del paciente, esquema de dosificación, chequeos realizados en cada periodo, manifestación de reacciones adversas, entre otros.
- Análisis de la información recolectada
- Informar anualmente a la Autoridad Regulatoria los resultados del monitoreo implementado

Participantes	PMEES	Documentos
-Prescriptor -Laboratorio	Registro de Prescriptores (4.1) ↓	✓ Registro de Prescriptores
-Prescriptor -Laboratorio	Capacitación del Prescriptor (4.2) ↓	✓ Registro de Capacitación ✓ Guía para el Profesional ✓ Prospecto
-Prescriptor -Laboratorio -Paciente	Registro de Pacientes (4.3) ↓	✓ Información para el paciente ✓ Consentimiento Informado ✓ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes ✓ Guía para el paciente y/o cuidador
-Prescriptor -Laboratorio -Paciente	Monitoreo de Rutina y Recopilación de Reacciones Adversas (4.4) ↓	✓ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes ✓ Formulario de Notificación de Reacciones Adversas
-Laboratorio	Análisis de la Información Eficacia-Efectividad y Seguridad (4.5) ↓	
-Laboratorio -Autoridad Sanitaria	Informe Anual a ANMAT (4.5)	✓ Informe Anual del Monitoreo Realizado

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 8 de 73

4.1 Registro de prescriptores

Daxley Argentina S.A. confeccionará y mantendrá actualizado un registro de todos los médicos prescriptores de **ORFADIN**, el mismo será mantenido en formato Excel conteniendo la siguiente información:

Nombre del Medico	Matricula	Institución	Dirección	Teléfono de contacto	Mail de contacto

4.2 Capacitación del prescriptor

Cada profesional prescriptor de **ORFADIN**, recibirá una "Guía para el profesional" (ver Anexo 3) y capacitación específica en el uso de este medicamento. En la misma el entrenador abarcará los siguientes ítems:

- **Prospecto:** detalles del mismo como ajuste de dosis, precauciones y reacciones adversas entre otras. Se dará especial atención a la importancia de la administración del medicamento en combinación con una dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.
- **Registro de pacientes:** donde se expondrá a los prescriptores sobre la necesidad de proporcionar la guía para el manejo de la medicación al paciente/cuidador, la realización de una exhaustiva evaluación previa del estado basal del paciente previo al tratamiento y la determinación de la terapia particular en base a la evaluación inicial, la importancia de la dieta restrictiva en tirosina y fenil alanina y el manejo del Consentimiento Informado.
- **Monitoreo de Rutina:** en la misma el capacitador explicará al prescriptor la necesidad del compromiso con este ítem para cada paciente enrolado en el tratamiento y detallará la forma en que se llevará a cabo el monitoreo.
- **Reacciones Adversas:** el prescriptor será advertido de la importancia y el método para notificar presuntas reacciones adversos adjudicables a la terapia con **ORFADIN**

Una vez finalizada la capacitación, se dejará registro de la misma en el "Registro de Capacitación del Prescriptor" (formulario adjunto en el Anexo 4).

Todos los médicos prescriptores deberán recibir esta capacitación previa al inicio de la prescripción del **ORFADIN** a sus pacientes.

4.3 Registro de pacientes tratados con Orfadin

Daxley Argentina S.A. llevará a cabo un Registro de los pacientes tratados con **ORFADIN**. Cada médico tratante deberá completar el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con ORFADIN" (Anexo 5) al inicio de la terapia y registrar cada visita del paciente en el mismo.

Para completar dicho formulario el medico deberá copilar la siguiente información (para cada paciente):

- Fecha de Diagnóstico
- Sexo
- Edad de inicio del tratamiento
- Posología

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 9 de 73

- Síntomas neurológicos
- Función renal, hepática y oftalmológica
- Detalles de la dieta y niveles de tirosina

También debe advertir al paciente acerca de las Reacciones Adversas y la necesidad de comunicar la aparición de las mismas en cualquier momento del tratamiento con **ORFADIN** y la importancia de que el paciente siga estrictamente la dieta indicada. Entregará la "Guía para pacientes y/ o cuidadores" (Anexo 6) para que el paciente/cuidador pueda consultarla. Tener presente que la mayoría de los pacientes son niños, por lo cual es primordial la buena capacitación al cuidador.

En forma paralela y para enrolar al paciente dentro de la terapia con **ORFADIN**, el médico deberá explicarle en forma precisa la terapia a realizar, comunicarle que la misma se encuentra bajo vigilancia y que datos podrán ser utilizados con fines académicos. Una vez concluido este paso, el paciente/cuidador deberá dar su aprobación a la terapia mediante la firma del "Consentimiento informado" (Anexo 7).

Por su parte el laboratorio mantendrá una base de datos (Registro) de los pacientes que reciben **ORFADIN** según se indica en el ítem 4.4.1.

4.4. Monitoreo de Rutina y Recopilación de Reacciones adversas

Daxley Argentina S.A. se compromete a realizar un monitoreo de uso de **ORFADIN** a los pacientes tratados con el mismo. En virtud de ello recabará información de rutina de los pacientes bajo el Registro de pacientes tratados con **ORFADIN**, como así también información de posibles reacciones adversas asociadas al producto.

Para cada paciente el médico tratante completará el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con **ORFADIN**" (Anexo 5) en el apartado destinado a tal fin cada vez que al paciente le corresponda realizar un control. Dicha información deberá estar disponible para que el laboratorio pueda recopilarla.

Los monitoreos a realizar son:

<i>Ref</i>	<i>Monitoreo</i>	<i>Frecuencia</i>
1	Seguimiento de dieta restrictiva en Tirosina y Fenilalanina	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
2	Niveles de Tirosina > 500 micromol/l	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
3	Niveles de Fenilalanina < 40 micromol/l	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
4	Succinilacetona en orina indetectable	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
5	Ajuste de dosis	En cada visita
6	Monitoreo de la función hepática: elevación o no disminución de Alfafetoproteína sérica y diagnóstico por imagen (hepatocarcinoma)	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
7	Síntomas neurológicos.	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
8	Trastornos de desarrollo y cognitivo	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
9	Trastornos oculares	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
10	Trastornos renales	Exploración clínica: Inicial y En cada visita
11	Control de plaquetas y leucocitos (Leucopenia / granulocitopenia)	Exploración clínica: Inicial y En cada visita

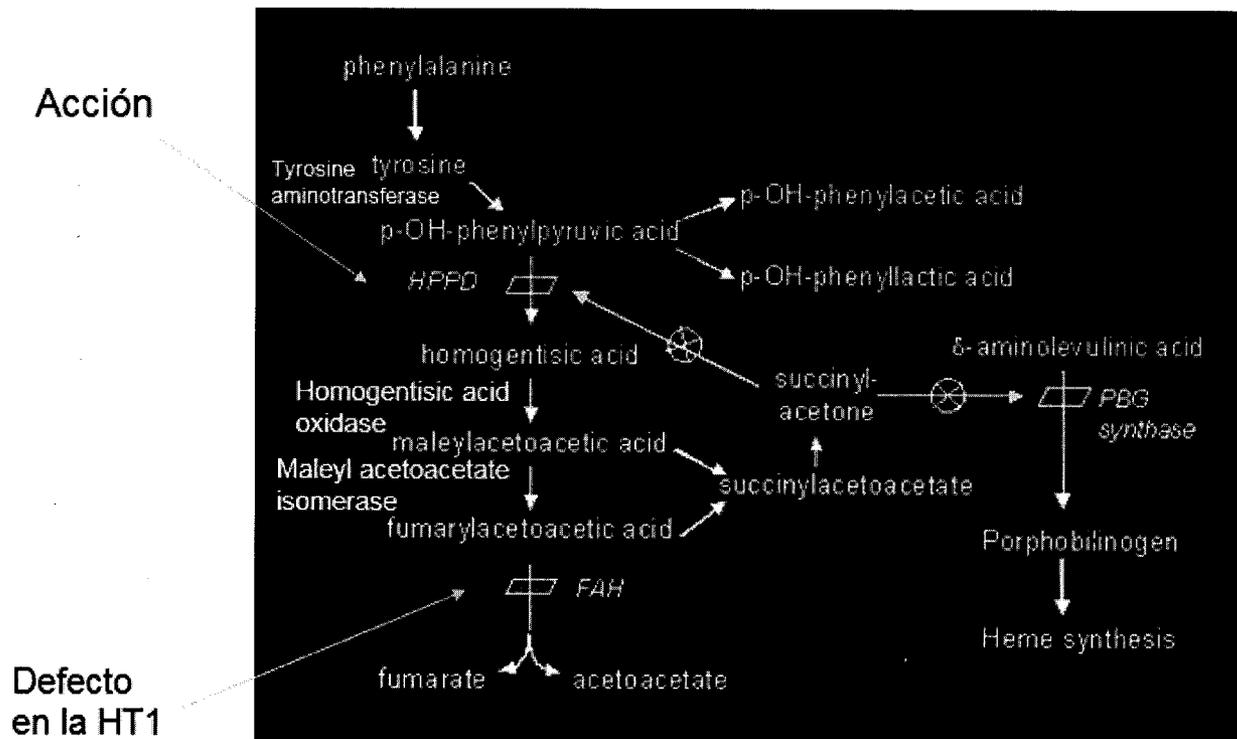
Fundamento de las Actividades de Monitoreo

Según se describe en el objetivo del documento, las actividades de monitoreo tienen el fin de evaluar:

- **Eficacia**
- **Efectividad**
- **Seguridad**

Para una mayor comprensión del mecanismo de acción se adjunta en la Figura 1, un esquema de los pasos metabólicos involucrados.

Citosol de células hepáticas



HPPD: 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa

FAH: Fumaril acetoacetato hidrolasa

Figura 1

La Eficacia y Efectividad se evaluarán de acuerdo a los datos recabados en “Descripción del avance del tratamiento” y se analizarán según el ítem 4.5.

Los fundamentos para realizar los monitoreos son los siguientes:

Ref.	Monitoreo	Motivo
1	Seguimiento de dieta restrictiva en Tirosina y Fenilalanina	La efectividad y eficacia de ORFADIN depende de la adhesión a una dieta restrictiva de Tirosina y fenilalanina.
2	Niveles de Tirosina > 500 micromol/l	
3	Niveles de Fenilalanina < 40 micromol/l	
4	Succinilacetona en orina indetectable	Es un monitoreo de la efectividad y eficacia. Si aparece este metabolito en orina, indica que el bloqueo de nitisinona a la enzima HPPD no está siendo el adecuado (ver Figura 1)

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 11 de 73

5	Ajuste de dosis	Si el nivel de Succinilacetona en orina decreció, pero aún es detectable, se recomienda aumentar la dosis de nitisinona.
6	Monitoreo de la función hepática: elevación o no disminución de Alfafetoproteína sérica (AFP) y diagnóstico por imagen (hepatocarcinoma)	<p>Una de las principales consecuencias de la enfermedad es el deterioro hepático y posterior aparición de Hepatocarcinoma.</p> <p>El descenso de la concentración de AFP durante el tratamiento con nitisinona es consistente con una normalización en la tasa de proliferación de las células hepáticas.</p> <p>También se debe realizar diagnóstico por imagen del hígado.</p>

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 12 de 73

La seguridad se evaluará de acuerdo a los monitoreos pautados en los ítems 1 a 6 y se analizarán según el ítem 4.5. El fundamento de estos controles se basa en los riesgos de seguridad identificados (RI), potenciales (RP) e información faltante (IF) que se tiene de la droga a partir de los estudios clínicos realizados y sus datos de comercialización. Esto se describe en la Tabla adjunta:

RIESGOS IMPORTANTES IDENTIFICADOS

Problema de Seguridad		Descripción del Riesgo	Actividad de Mitigación del Riesgo
RI1	Altos niveles del aminoácido tirosina	Debido a que la nitisinona inhibe la degradación del aminoácido tirosina, los niveles de tirosina en sangre estarán aumentados.	- Incluir en la indicación del prospecto que ORFADIN se debe administrar con una dieta restrictiva de este aminoácido. -En el prospecto, sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES se indica la necesidad de realizar monitoreo de los niveles de Tirosina plasmática. -PMEES: seguimiento del paciente en el cumplimiento de esta dieta, análisis de los niveles de Tirosina en sangre.
RI2	Desordenes oculares relacionados a los altos niveles de tirosina	Altos niveles de tirosina pueden causar formación de cristales de tirosina en los ojos. La información disponible indica que es una condición reversible, la cual revertirá descendiendo los niveles de tirosina en sangre	-Advertir al profesional y al paciente acerca de la posible aparición de molestias en los ojos como picazón, enrojecimiento. - Se incluye en el prospecto e información para el paciente esta REACCION ADVERSA En el prospecto, sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES se indica la necesidad de realizar monitoreo de los niveles de Tirosina plasmática. -PMEES: seguimiento del paciente en el cumplimiento de la dieta, análisis de los niveles de Tirosina en sangre, análisis oculares
RI3	Disminución del número de células blancas	Una disminución de células blancas puede ocasionar un aumento en el riesgo de infecciones.	-En el prospecto, sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES se indica la necesidad de realizar monitoreo sanguíneo (recuento de leucocitos y plaquetas) -Se incluye en el prospecto e información para el paciente esta REACCION ADVERSA (leucopenia) PMEES: seguimiento de los controles sanguíneos

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 13 de 73

RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES

Problema de Seguridad		Descripción del Riesgo	Actividad de Mitigación del Riesgo
RP1	Falta de eficacia	La falta de eficacia en el tratamiento es considerado un riesgo potencial debido a que las complicaciones serias de la enfermedad, incluyendo cáncer hepático, pueden ocasionar la muerte	- En la sección "POSOLOGIA" del Prospecto, se detallan los controles necesarios para evaluar la eficacia del tratamiento. -PMEES: monitoreo de AFP, SA en orina y diagnóstico por imagen.
RP2	Desordenes en el desarrollo y problemas cognitivos	Casos reportados y artículos publicados sugieren que niveles elevados de tirosina pueden ocasionar desórdenes en el desarrollo cognitivo, incluyendo déficit de atención, desordenes en el aprendizaje y retardo mental. Los datos son limitados y no se ha establecido la relación entre estos síntomas y el elevado nivel de tirosina.	-Incluir en la indicación del prospecto que ORFADIN se debe administrar con una dieta restrictiva de tirosina. -En el prospecto, sección de "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" se indica la necesidad de realizar monitoreo de los niveles de Tirosina plasmática. -PMEES: seguimiento del paciente en el cumplimiento de esta dieta, análisis de los niveles de Tirosina en sangre, seguimiento en la aparición de cualquier síntoma o anormalidad
RP3	Embriotoxicidad	La información de mujeres embarazadas usando Orfadin es muy limitada.	En el Prospecto se recomienda utilizar, sólo en casos que sean estrictamente necesario. PMEES fomenta el reporte de embarazos
RP4	Uso durante lactancia	Se desconoce si la nitisinona se excreta en leche materna. Pero en estudios en animales se comprobó aparición de nitisinona en leche.	En prospecto e Información para el paciente, figura como CONTRAINDICACION.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 14 de 73

INFORMACION FALTANTE

Problema de Seguridad		Descripción del Riesgo	Actividad de Mitigación del Riesgo
IF1	Interacciones con drogas que influyen en la enzima CYP3A4	Estudios en células humanas hepáticas han demostrado que la nitisinona es parcialmente metabolizada por la enzima CYP3A4. Esto significa que hay un riesgo que las drogas que influyen sobre esta enzima, pueda afectar los niveles de nitisinona en el cuerpo.	En el prospecto, sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES se indica la posibilidad de requerir ajuste de dosis en pacientes a los que se administra conjuntamente algún inhibidor o inductor de la enzima CYP3A4.
IF2	Uso en pacientes ancianos	No ha sido utilizado ORFADIN en pacientes ancianos (mayores a 65 años), dado que hay muy pocos pacientes con HT-1 de esta edad vivos, y algunos de estos pacientes han sido trasplantados para sobrevivir a la enfermedad sin ORFADIN. No hay actualmente riesgos asociados al tratamiento con ORFADIN en esta población	No aplica
IF3	Uso en mujeres embarazadas	No es recomendado usar ORFADIN durante el embarazo ya que los datos son muy limitados.	En el Prospecto se recomienda utilizar, sólo en casos que sean estrictamente necesario. PMEES fomenta el reporte de embarazos
IF4	Administración una vez al día	La dosis recomendada de Orfadin es dos veces al día, ya que de este modo fue administrado durante los estudios clínicos. De todos modos, ORFADIN es administrado una vez al día por algunos médicos. Dado que ambas formas de dosificación no fueron comparadas, se desconoce las consecuencias de la administración una vez al día.	- En el Prospecto, sección de POSOLOGIA se indica la forma de administración. Dosis dividida en dos tomas. -Un estudio comparativo en curso.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 15 de 73

4.4.1. Base de datos para Monitoreo

Daxley Argentina S.A. mantendrá y actualizará la base de datos de pacientes con la información que recabe del monitoreo de rutina y de las reacciones adversas identificadas de todos los pacientes enrolados.

La planilla consistirá en una base de datos donde se incluyan:

- código unívoco
- sexo
- fecha de nacimiento,
- apellido y nombre del médico,
- fecha de consentimiento informado (CI),
- Dosis / modo de administración
- Fecha de inicio de la terapia
- Verificación de los controles de rutina realizados
- Descripción de las reacciones adversas reportadas

El Código Unívoco para cada paciente estará compuesto de la siguiente forma:

- i. Inicial del primer nombre
- ii. Inicial del primer apellido
- iii. Fecha nacimiento
- iv. ORF (Tratamiento con Orfadin)

Por ejemplo: Raúl Alfonso Fernández, 10-12-1995: **RF10121995ORF**

4.4.2. Recopilación de las reacciones adversas

Dentro del marco del monitoreo de la Seguridad en el uso de **ORFADIN** se alentará al médico tratante, y por medio de este a los pacientes, a reportar las presuntas reacciones adversas asociadas al uso de **ORFADIN**

Se advertirá al médico tratante el proceso y los plazos de reporte según la normativa vigente. Y se facilitarán los formularios para notificación de los eventos: "Formulario de Notificación de Reacciones Adversas" (Anexo 8).

Por otro lado se incluirá en el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con Orfadin" (Anexo 5) del paciente en cuestión la presunta Reacción Adversa reportada y se volcará la información de la misma en la base de datos Excel de Monitoreo.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 16 de 73

4.5. Análisis y Reporte de la Información

4.5.1. Anualmente Daxley Argentina S.A. analizará la información recabada del siguiente modo:

- Número de pacientes tratados(n)
- Edad y duración del tratamiento
- Número de pacientes que no cumplieron con la dieta restrictiva
- Número de pacientes con Niveles de Tirosina > 500 micromol/l y Fenilalanina < 40 micromol/L
- Número de pacientes con Trastornos hepáticos (nódulos, hepatocarcinoma, AFP elevada)
- Reporte de Reacciones Adversas, especificando especialmente
 - Trastornos oculares
 - Leucopenia y trombocitopenia
 - Trastornos cognitivos
 - Otras no declaradas en el prospecto

4.5.2. Confeccionará un reporte con la información analizada.

4.5.3. Enviará a la Autoridad Regulatoria (ANMAT) copia del mismo, indicando si en el periodo se observaron cambios en la relación riesgo/ beneficio.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 17 de 73

4.6 Revisión bibliográfica

Periódicamente se realizarán revisiones de la información científica disponible emitida por SOBI, debiendo verificar si se modifican o presentan nuevas indicaciones, estudios clínicos o datos de seguridad.

Si durante las revisiones se observan cambios importantes en el perfil del medicamento deberán tomarse acciones inmediatas y entre ellas la revisión del presente plan.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 18 de 73

5. Persona de Contacto

Nombre	Verónica Padin
Cargo/ Función que ocupa en la empresa	Directora Técnica
Teléfono	(011) 4794-9178
Correo electrónico	<u>Veronica.Padin@daxley.com</u>

En caso de que el laboratorio decida cambiar el responsable, informará inmediatamente los datos de la persona designada al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 19 de 73

6. Referencias

- ❖ Orfadin Risk Management Plan version 4.0. DS-2015-020-1779
- ❖ Clinical Overview summary, version 1.0. DS-2016-020-4839 – Orfadin -

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 20 de 73

7. Anexos

1	<i>Proyecto de Prospecto</i>
2	<i>Proyecto Información para el paciente</i>
3	<i>Guía para el profesional</i>
4	<i>Registro de Capacitación del prescriptor</i>
5	<i>Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con ORFADIN</i>
6	<i>Guía para pacientes y/o cuidadores</i>
7	<i>Consentimiento informado</i>
8	<i>Formulario de Notificación de Reacciones Adversas</i>

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 21 de 73

Anexo 1

“PROYECTO DE PROSPECTO”

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 22 de 73

PROYECTO DE PROSPECTO – cápsulas duras

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Orfadin 2 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	2,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	214,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Orfadin 5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	5,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	211,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Orfadin 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	10,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	206,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

Orfadin 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene:

Nitisinona	20,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	198,00 mg
Dióxido de Titanio	0,98 mg
Gelatina	49,00 mg
Colorante negro	0,15 mg

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 23 de 73

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.

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-hidroxiifenilpiruvato 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

Cuando se comparan con los datos de los controles históricos, se puede ver que el tratamiento con nitisinona junto con la dieta restrictiva aumenta la probabilidad de supervivencia en todos los fenotipos TH-1. Esto se puede ver en la siguiente tabla:

Edad al inicio del tratamiento o diagnóstico	Probabilidad de supervivencia			
	Tratamiento con Nitisinona		Control de la dieta	
	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 se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (2,3 a 3,7 veces) en comparación con los datos históricos correspondientes al tratamiento

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 24 de 73

con dieta restrictiva exclusivamente. Se observó que la iniciación temprana del tratamiento reducía adicionalmente el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (13,5 veces cuando se iniciaba antes de los 12 meses).

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.

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 al día y dividida en 2 tomas administradas por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 25 de 73

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 dividida en 2 tomas.

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 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.

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").

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. 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

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 26 de 73

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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

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 estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

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.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 27 de 73

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. 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").

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 28 de 73

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 sistemas 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 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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Forma farmacéutica

Cápsula dura.

Orfadin 2 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 2mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

Orfadin 5 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 5mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

Orfadin 10 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 10mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 29 de 73

Orfadin 20 mg, cápsulas duras: Cápsulas blancas opacas (6 x 16 mm) con la impresión "NTBC 20mg" en negro en el cuerpo de la cápsula.

Las cápsulas contienen un polvo entre blanco y blanquecino.

Lista de Excipientes

Contenido de la cápsula

Nítisinona, Almidón de maíz pregelatinizado.

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de Titanio

Impresión

Colorante negro

Incompatibilidades

No aplica.

Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación:

60 cápsulas.

CONSERVACION

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

Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 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.

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°

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

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 30 de 73

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.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 31 de 73

PROYECTO DE PROSPECTO – Suspensión oral

ORFADIN®
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta

Industria Sueca

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mililitro de suspensión oral contiene:

Nitisinona	4,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,000 mg
Glicerol	500,000 mg
Polisorbato 80	0,135 mg
Benzoato de sodio	1,000 mg
Ácido cítrico monohidrato	8,980 mg
Citrato de sodio	2,130 mg
Aroma de frutilla	0,700 mg
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-hidroxifenilpiruvato 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.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 32 de 73

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

Cuando se comparan con los datos de los controles históricos, se puede ver que el tratamiento con nitisinona junto con la dieta restrictiva aumenta la probabilidad de supervivencia en todos los fenotipos TH-1. Esto se puede ver en la siguiente tabla:

Edad al inicio del tratamiento o diagnóstico	Probabilidad de supervivencia			
	Tratamiento con Nitisinona		Control de la dieta	
	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 se observó que el tratamiento con nitisinona reducía el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (2,3 a 3,7 veces) 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 (13,5 veces cuando se iniciaba antes de los 12 meses).

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.

Datos sobre seguridad preclínica

Se ha observado toxicidad embrifetal 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

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 33 de 73

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 al día y dividida en 2 tomas administradas por vía oral. La dosis de nitisinona se debe ajustar individualmente en cada caso.

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 dividida en 2 tomas.

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 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.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 34 de 73

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:

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").

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 35 de 73

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. 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.

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

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 36 de 73

nacidos a término y derivar en kernícterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido encefálico). Tiene gran importancia, por tanto, el control estricto de los niveles plasmáticos de bilirrubina en el paciente neonato. Se deben medir los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento; en caso de concentraciones plasmáticas marcadamente elevadas de bilirrubina, especialmente en pacientes prematuros con factores de riesgo como acidosis o bajo nivel de albúmina, se debe considerar el tratamiento con una parte debidamente pesada de una cápsula de Orfadin en lugar de la suspensión oral hasta que se normalicen las concentraciones plasmáticas de bilirrubina no conjugada.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

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 estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

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.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Orfadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las reacciones adversas que afectan al ojo (ver "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.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 37 de 73

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").

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 sistemas MedDRA remitieron al continuar el tratamiento con nitisinona.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 38 de 73

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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Forma farmacéutica

Suspensión oral.

Suspensión blanca, opaca y ligeramente viscosa.

Lista de Excipientes

Nitisinona

Hidroxipropilmetilcelulosa

Glicerol

Polisorbato 80

Benzoato de sodio

Ácido cítrico monohidrato

Citrato de sodio

Aroma de frutilla

Agua purificada.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 39 de 73

Incompatibilidades

No aplica.

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 anti manipulación. 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.

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 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.

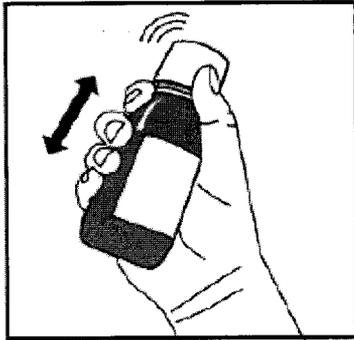


Figura A.

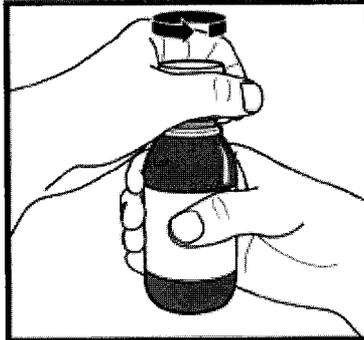


Figura B.

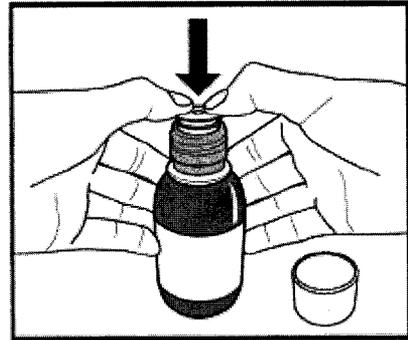


Figura C.

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).
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

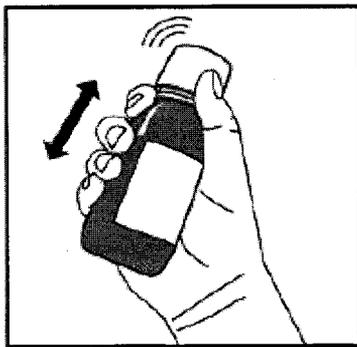


Figura D.

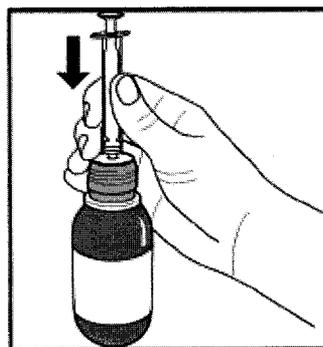


Figura E.

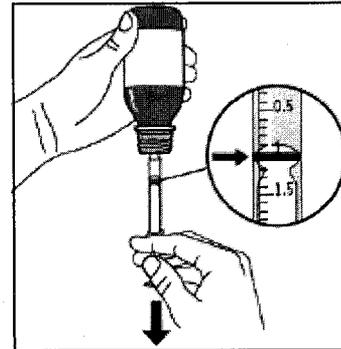


Figura F.

1. Agitar el frasco vigorosamente durante **al menos 5 segundos** (Figura D). Inmediatamente, retirar el cierre de rosca a prueba de niños y abrir el frasco. Empujar hasta el fondo el émbolo de la jeringa para uso oral. Mantener el frasco en posición vertical e insertar la jeringa para uso oral firmemente en el orificio del frasco situado en la parte superior del frasco (Figura E).
6. con cuidado el frasco sin extraer la jeringa para uso oral (Figura F). Mantener la dosis prescrita (ml), tirar del émbolo **lentamente** hacia abajo hasta que el borde anillo negro quede nivelado exactamente con la línea que señala la dosis (Figura F). Si se

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 41 de 73

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:

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°

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.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 42 de 73

Anexo 2

“PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE”

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 43 de 73

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE - Cápsulas

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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).

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").

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 44 de 73

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar Orfadin, 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.

Uso de Orfadin con alimentos

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

Embarazo y lactancia

No se ha estudiado la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas y en mujeres que amamantan. Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Si se queda embarazada deberá consultar a su médico inmediatamente. No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento (ver sección "No tome Orfadin").

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Orfadin

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

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 dividida en 2 tomas. Su médico ajustará la dosis individualmente.

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, comuníquesele inmediatamente a su médico.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 45 de 73

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).

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 "EXP". 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 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.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 46 de 73

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:

Contenido de la cápsula: almidón, pregelatinizado (de maíz).

Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E 171).

Impresión: Colorante negro.

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°

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.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 12-2016

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 47 de 73

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE – Suspensión oral

ORFADIN®
NITISINONA 4 MG/ML
SUSPENSIÓN ORAL

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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 perjudicarlos.
- 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).

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

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 48 de 73

Advertencias y precauciones

- Consulte con su médico antes de empezar a tomar Orfadin, 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.

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.

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 (depósito 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 las concentraciones plasmáticas de bilirrubina se hayan normalizado.

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 49 de 73

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 dividida en 2 tomas. Su médico ajustará la dosis individualmente.

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.

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:

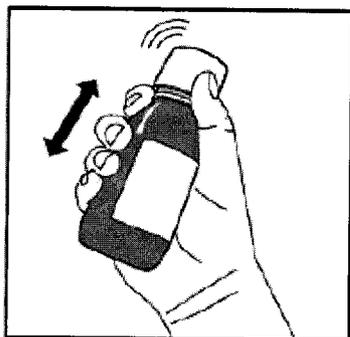


Figura A.

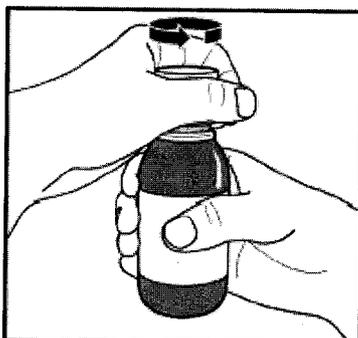


Figura B.

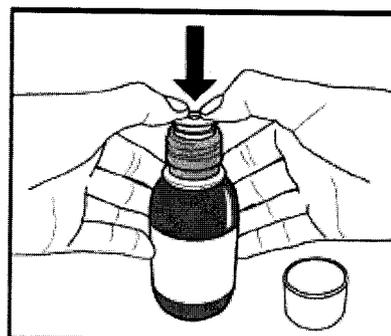


Figura C.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

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:

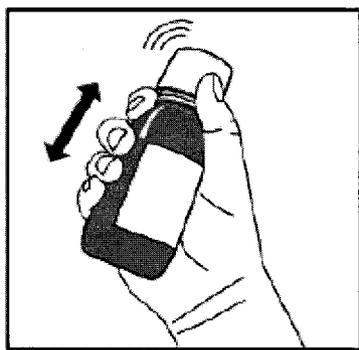


Figura D.

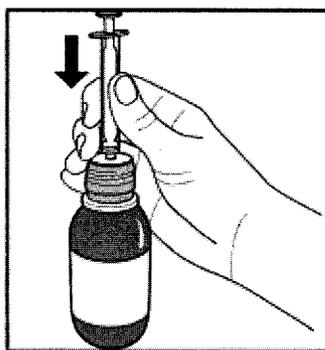


Figura E.

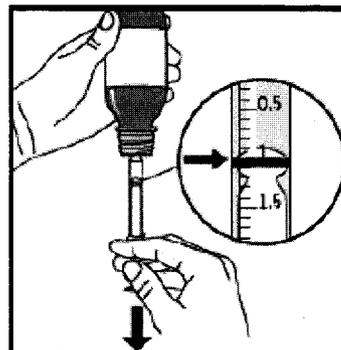


Figura F.

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).

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 51 de 73

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

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.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 52 de 73

5. Conservación de Orfadin

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

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

Conservar en 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.

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°

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.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 12-2016

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 53 de 73

Anexo 3

“GUIA PARA EL PROFESIONAL”

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 54 de 73

GUÍA PARA PROFESIONALES

Nitisinona

Denominación común Argentina (DCA): NITISINONA

Clasificación ATC: A16AX04

¿Qué es NITISINONA y para que se usa?

La Nitisinona es un inhibidor enzimático competitivo que actúa impidiendo la acumulación de metabolitos intermedios tóxicos que se producen en el metabolismo de la tirosina. Se encuentra indicada en el tratamiento de la Tirosinemia Hereditaria tipo I (HT-1) en la cual existe un déficit enzimático en la vía final del catabolismo de la tirosina. Se administra por vía oral.

¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes y graves?

Frecuentes (entre 1/100 y 1/10): trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular.
Poco Frecuentes (1/1.000 a 1/100): leucocitosis, blefaritis.
Muy frecuentes (Más de 1/10): Concentraciones elevadas de tirosina.
En caso que el paciente presente trastornos visuales durante el tratamiento, se recomienda realizar la evaluación oftalmológica y dosajes plasmáticos de tirosina.

¿Qué precauciones debe tenerse en caso de sobredosis?

La ingesta de Nitisinona en individuos con dietas normales no restrictivas de tirosina y fenilalanina produce como consecuencia aumento de las concentraciones de tirosina. Esto es asociado con efectos tóxicos a nivel ocular, dérmicos y del sistema nervioso. Actualmente no se dispone de tratamiento específico para la sobredosis. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia.

¿Presenta interacciones con alimentos, medicamentos y/o pruebas de laboratorio?

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.

¿Requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática y/o renal?

No hay recomendaciones de dosis específicas para pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática. La dosis de Nitisinona debe ajustarse en cada caso en particular, con un monitoreo periódico de las determinaciones de succinilacetona en orina, función hepática y concentraciones de alfa feto proteína en sangre.

Información adicional. Disposición ANMAT 4622

La Nitisinona se encuentra registrada bajo el régimen de "Condiciones Especiales" lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento" a los efectos de contar con tal información en el momento de la solicitud de reinscripción anual del medicamento.
El ORFADIN es el producto original de origen Sueco.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 55 de 73

Anexo 4

“REGISTRO DE CAPACITACIÓN DEL PRESCRIPTOR”

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 56 de 73

Registro de Capacitación del prescriptor

Fecha de capacitación:	
Nombre del entrenador:	
Datos del profesional prescriptor	
Nombre:	
Matrícula:	
Institución:	
Teléfono de Contacto:	
Mail de Contacto:	
Temario	
<input type="checkbox"/> Prospecto <input type="checkbox"/> Registro del paciente	
<input type="checkbox"/> Dosificación <input type="checkbox"/> Consentimiento informado	
<input type="checkbox"/> Precauciones y Reacciones Adversas <input type="checkbox"/> Monitoreo del paciente	
<input type="checkbox"/> Notificación de Reacciones adversas <input type="checkbox"/> Otro.....	
Material entrega al profesional	
<input type="checkbox"/> Prospecto	
<input type="checkbox"/> Información para el paciente	
<input type="checkbox"/> Guía para el profesional	
<input type="checkbox"/> Guía para el paciente y/o cuidador	
<input type="checkbox"/> Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con ORFADIN	
<input type="checkbox"/> Consentimiento informado	
<input type="checkbox"/> Formulario para notificación de Reacciones Adversas	
Firma y sello del Médico:	Firma y aclaración del entrenador:

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 57 de 73

Anexo 5

“FORMULARIO DE REGISTRO Y MONITOREO DE PACIENTES TRATADOS CON ORFADIN”

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 58 de 73

Formulario para el Registro de pacientes tratados con ORFADIN

FECHA DE EVALUACIÓN:	
INFORMACION DEL PACIENTE	
Iniciales:	Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>
Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaaa):	
TRATAMIENTO CON ORFADIN	
Edad de comienzo del tratamiento:	
La dosis administrada, está dentro del intervalo recomendado (1 – 2 mg /kg/día): SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
En caso de NO, por favor especifique la dosis:	
DIETA Y NIVELES DE TIROSINA	
El paciente sigue la dieta restrictiva de tirosina y fenil alanina: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
En caso de NO, por favor especifique:	
Los niveles de Tirosina han sido > 500 micromol/L: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Si los niveles fueron mayores, por favor especificar e indicar período de tiempo:	
Los niveles de Fenilalanina han sido < 40 micromol/L: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Si los niveles fueron mayores, por favor especificar e indicar período de tiempo:	
Los niveles de Succinilacetona en orina son indetectables: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Si los niveles detectables, por favor indique valor:	
FUNCION HEPATICA	
Los niveles de Alfabetoproteína sérica: AUMENTARON <input type="checkbox"/> DISMINUYERON <input type="checkbox"/> IGUAL <input type="checkbox"/>	
Diagnóstico por imagen:	

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 59 de 73

Otros estudios:

SINTOMAS NEUROLOGICOS (Tipo porfiria)

Se detectaron síntomas neurológicos: SI NO

En caso de SI, por favor especifique número de episodios, descripción:

TRASTORNOS DEL DESARROLLO Y COGNITIVOS

Se detectaron síntomas / anormalidades en el desarrollo neuropsicológico (cognitivo y desarrollo) del niño: SI NO

En caso de SI, por favor descríbalos, indique test realizados, etc.:

TRASTORNOS OCULARES

Se detectaron trastornos oculares: SI NO

En caso de SI, por favor descríbalos, indique test realizados, etc.:

TRASTORNOS SANGUINEOS

Se detectaron anormalidades en el recuento sanguíneo: SI NO

En caso de SI, por favor descríbalos, indique valores:

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 60 de 73

Otras Observaciones:

Por favor, lea la ficha técnica antes de prescribir este medicamento.

Firma y sello del médico:

Fecha: / /

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 61 de 73

Anexo 6

“GUIA DE MANEJO DE LA MEDICACIÓN PARA PACIENTES Y/O CUIDADORES”

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 62 de 73

GUIA DE MANEJO DE LA MEDICACIÓN PARA PACIENTES Y PARA AQUELLOS QUE LO ASISTAN

- **ORFADIN** es un medicamento utilizado para la enfermedad Tirosinemia hereditaria tipo I. En esta enfermedad, poco común, su organismo no puede degradar un aminoácido llamado tirosina y esto hace que se acumulen productos tóxicos en el cuerpo. ORFADIN, bloquea la degradación de la tirosina y las sustancias tóxicas no se forman.
- Antes de iniciar el tratamiento con **ORFADIN** su médico le pedirá datos de su identidad para volcarlos en el **Registro de pacientes tratados con ORFADIN**. Este medicamento está bajo un Programa de “Productos Especiales”, por lo cual su médico debe informar los beneficios y las reacciones adversas que surjan durante el uso del mismo.
- Con el objetivo de que Usted sea capaz de cumplir los requisitos para el uso seguro de **ORFADIN**, su médico le dará información precisa acerca de cómo actúa el medicamento, cómo será su tratamiento y las reacciones que el mismo puede provocarle. Converse con su médico acerca de todas las dudas que usted tenga sobre el uso de **ORFADIN**.
- Antes de iniciar el tratamiento y una vez evacuados todas las dudas acerca del mismo, **usted** dará su **consentimiento por escrito** del inicio de su terapia con **ORFADIN**.
- Condiciones previas:
Su médico iniciará la terapia con **ORFADIN**, una vez que el diagnóstico de Tirosinemia Hereditaria tipo I fue confirmado.
- Inicio de la terapia:
Su médico determinará la cantidad y frecuencia con la que recibirá **ORFADIN**. El producto se presenta en cápsulas y suspensión oral y deberá administrarlo vía oral, como lo indique su médico.
- Durante el tratamiento
Para que el medicamento sea eficaz y evitar la aparición de posibles reacciones adversas, durante el tratamiento el paciente **debe recibir una dieta restrictiva en los aminoácidos tirosina y fenilalanina**. Su médico le brindará más detalles de cómo seguir esta dieta estricta. Es muy importante que usted esté atento a todos los signos o síntomas que puedan aparecer durante su tratamiento con **ORFADIN**. Deberá comunicarle a su médico tratante en forma inmediata si Usted advierte algún efecto durante la terapia con este fármaco. Lea atentamente el apartado “Reacciones Adversas” en la “Información para el paciente” del Prospecto.
- Usted debe decirle a su médico si aprecia cualquier efecto adverso relacionado con los ojos. Por ejemplo, conjuntivitis, inflamación, enrojecimiento, sensibilidad a la luz, dolor, etc.
- Su médico le indicará realizar **análisis de sangre, monitoreo de imagen del hígado, test oculares para evaluar el estado de la enfermedad y efectividad del tratamiento**. Además puede solicitar algún otro estudio adicional cuando lo crea conveniente. Por favor, no olvide concurrir a los controles que le indica su médico.
- Es muy importante que tenga presente que **ORFADIN** puede interactuar con otros medicamentos, por lo tanto deberá indicarle al profesional los medicamentos que toma en forma previa al inicio de su terapia. No tome ningún otro medicamento una vez iniciado el tratamiento sin la indicación de su médico.
- Recuerde siempre que tome o administre un medicamento, leer atentamente el prospecto y consultar al profesional las dudas acerca del mismo.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 63 de 73

Anexo 7

“CONSENTIMIENTO INFORMADO”

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 64 de 73

CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PADRES DE PACIENTES HASTA 5 AÑOS.

A su hijo/hija _____ (nombre y apellido del paciente) se le ha diagnosticado Tirosinemia hereditaria Tipo I, que es una falla en el metabolismo de la tirosina. Esta enfermedad, sin tratamiento, evoluciona con complicaciones graves. El tratamiento, vital para controlarla, consta de medicamentos y una dieta especial restringida en tirosina y Fenilalanina. El medicamento que le hemos indicado es el Orfadin, un producto que contiene Nitisinona, destinado a prevenir / disminuir las complicaciones.

En el prospecto del medicamento, existe un detalle de los potenciales eventos adversos conocidos hasta ahora entre los que se encuentran: disminución de los glóbulos blancos (un tipo de células que ayuda a prevenir infecciones) , disminución de las plaquetas (un tipo de célula que ayuda en la coagulación), conjuntivitis, opacidad o inflamación en la córnea, molestia al reflejo o a la luz, dolor en los ojos, inflamación en los párpados, sangrado por la nariz, picazón, ronchas y descamación y sequedad de la piel.

Al tratarse de un medicamento para un grupo pequeño de pacientes, ya que la enfermedad es poco común, la experiencia es limitada. Por esto, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido pautas de control y seguimiento muy estricto a través de la recopilación de datos que permitan conocer más el producto y mantener informados a médicos y a pacientes sobre la eficacia y seguridad. Para cumplir con este requisito, necesitaremos transmitir a la base de datos de ANMAT información desidentificada de su hijo/a respecto a cómo responde al medicamento.

Es por esto que le pedimos que firme el presente consentimiento en dos ejemplares, a través del cual usted se compromete a realizar a su hijo/a todos los controles que su médico le indique (análisis de sangre, orina, controles oftalmológicos, imágenes del hígado, etc.), a notificarnos de cualquier anomalía que usted note y a su vez nos autoriza a transmitir la información desidentificada de su hijo/a a ANMAT.

Padre/Madre
Acepto que se transmitan datos desidentificados de mi hijo/a: SI / NO (redondee su respuesta)
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Médico: (firma, aclaración y fecha)	
--	--

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 65 de 73

**CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PADRES DE PACIENTES DE 6 A 10 AÑOS Y
ASENTIMIENTO DE LOS PACIENTES.**

A su hijo/hija _____ (nombre y apellido del paciente) se le ha diagnosticado Tirosinemia hereditaria Tipo I, que es una falla en el metabolismo de la tirosina. Esta enfermedad, sin tratamiento, evoluciona con complicaciones graves. El tratamiento, vital para controlarla, consta de medicamentos y una dieta especial restringida en tirosina y Fenilalanina. El medicamento que le hemos indicado es el Orfadin, un producto que contiene Nitisinona, destinado a prevenir/ disminuir las complicaciones.

En el prospecto del medicamento, existe un detalle de los potenciales eventos adversos conocidos hasta ahora entre los que se encuentran : disminución de los glóbulos blancos (un tipo de células que ayuda a prevenir infecciones) , disminución de las plaquetas (un tipo de célula que ayuda en la coagulación), conjuntivitis, opacidad o inflamación en la córnea, molestia al reflejo o a la luz, dolor en los ojos, inflamación en los párpados, sangrado por la nariz, picazón, ronchas y descamación y sequedad de la piel .

Al tratarse de un medicamento para un grupo pequeño de pacientes, ya que la enfermedad es poco común, la experiencia es limitada. Por esto, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido pautas de control y seguimiento muy estricto a través de la recopilación de datos que permitan conocer más el producto y mantener informados a médicos y a pacientes sobre la eficacia y seguridad. Para cumplir con este requisito, necesitaremos transmitir a la base de datos de ANMAT información desidentificada de su hijo/a. respecto a cómo responde al medicamento.

Es por esto que le pedimos que firme el presente consentimiento, en dos ejemplares, a través del cual usted se compromete a realizar a su hijo/a todos los controles que su médico le indique (análisis de sangre, orina, controles oftalmológicos, imágenes del hígado, etc.), a notificarnos de cualquier anomalía que usted note y a su vez autoriza a transmitir la información desidentificada de su hijo/a a ANMAT.

Además, le pedimos que su hijo/a firme, también en dos ejemplares, que está de acuerdo en que la base de datos de ANMAT reciba datos sobre su respuesta al tratamiento, pero de un modo que no puedan identificarlo a ella/él en forma individual.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 66 de 73

**CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PADRES DE PACIENTES DE 6 A 10 AÑOS Y
ASENTIMIENTO DE LOS PACIENTES (cont.)**

Acepto que se transmitan a ANMAT datos desidentificados de mi hijo/a: <div style="text-align: right;">SI / NO (redondee su respuesta)</div>
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Paciente Acepto que transmitan al ANMAT información de mi reacción al medicamento sin identificarme: <div style="text-align: right;">SI/NO (redondea tu respuesta)</div>
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Médico: (firma, aclaración y fecha)	
--	--

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 67 de 73

**CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PADRES DE PACIENTES DE 11 A 12 AÑOS Y
ASENTIMIENTO DE LOS PACIENTES.**

A su hijo/hija _____ (nombre y apellido del paciente) se le ha diagnosticado Tirosinemia hereditaria Tipo I, que es una falla en el metabolismo de la tirosina. Esta enfermedad, sin tratamiento, evoluciona con complicaciones graves. El tratamiento, vital para controlarla, consta de medicamentos y una dieta especial restringida en tirosina y Fenilalanina. El tratamiento medicamento que le hemos indicado es el Orfadin, un producto que contiene Nitisinona, destinado a prevenir / disminuir las complicaciones.

En el prospecto del medicamento, existe un detalle de los potenciales eventos adversos conocidos hasta ahora entre los que se encuentran: disminución de los glóbulos blancos (un tipo de células que ayuda a prevenir infecciones) , disminución de las plaquetas (un tipo de célula que ayuda en la coagulación), conjuntivitis, opacidad o inflamación en la córnea, molestia al reflejo o a la luz, dolor en los ojos, inflamación en los párpados, sangrado por la nariz, picazón, ronchas y descamación y sequedad de la piel. Debido a que no hay suficiente experiencia en el tratamiento durante el embarazo, si su hijo/a se encuentra en edad fértil, debe hacer una planificación familiar especial con asistencia del médico especialista.

Al tratarse de un medicamento para un grupo pequeño de pacientes, ya que la enfermedad es poco común, la experiencia es limitada. Por esto, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido pautas de control y seguimiento muy estricto a través de la recopilación de datos que permitan conocer más el producto y mantener informados a médicos y a pacientes sobre la eficacia y seguridad. Para cumplir con este requisito, necesitaremos transmitir a la base de datos de ANMAT información desidentificada de su hijo/a respecto a cómo responde al medicamento.

Es por esto que le pedimos que firme el presente consentimiento, en dos ejemplares, a través del cual usted se compromete a realizar a su hijo/a todos los controles que su médico le indique (análisis de sangre, orina, controles oftalmológicos, imágenes del hígado, etc.), a notificarnos de cualquier anomalía que usted note y a su vez autoriza a transmitir la información desidentificada de su hijo/a a ANMAT.

Además, le pedimos que su hijo/a firme, también en dos ejemplares, que está de acuerdo en que la base de datos de ANMAT reciba información sobre su respuesta al tratamiento, pero de un modo que no puedan identificarlo a ella/él en forma individual y a su vez que indica que conoce los potenciales riesgos de un embarazo mientras toma esta medicación.

IF-2017-19197068-APN-DERM#ANMAT

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 68 de 73

**CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PADRES DE PACIENTES DE 11 A 12 AÑOS Y
ASENTIMIENTO DE LOS PACIENTES (Cont.)**

Padre/Madre
Acepto que se transmitan datos desidentificados de mi hijo/a: SI / NO (redondee su respuesta)
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Paciente
Acepto que transmitan al ANMAT información de mi reacción al medicamento sin identificarme:
Entiendo que existen riesgos en caso de embarazo SI/NO (redondea tu respuesta)
SI/NO (redondea tu respuesta)
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Médico: (firma, aclaración y fecha)	
--	--

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 69 de 73

CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PACIENTES DE 13 A 17 AÑOS CON ASISTENCIA DE LOS PADRES.

Tu médico te ha diagnosticado Tirosinemia hereditaria Tipo I, que es una falla en el metabolismo de la tirosina. Esta enfermedad, sin tratamiento, evoluciona con complicaciones graves. El tratamiento, vital para controlarla, consta de medicamentos y una dieta especial restringida en tirosina y Fenilalanina. El medicamento que hemos indicado es el Orfadin, un producto que contiene Nitisinona, destinado a prevenir/ disminuir las complicaciones.

En el prospecto del medicamento, existe un detalle de los potenciales eventos adversos conocidos hasta ahora entre los que se encuentran: disminución de los glóbulos blancos (un tipo de células que ayuda a prevenir infecciones) , disminución de las plaquetas (un tipo de célula que ayuda en la coagulación), conjuntivitis, opacidad o inflamación en la córnea, molestia al reflejo o a la luz, dolor en los ojos, inflamación en los párpados, sangrado por la nariz, picazón, ronchas y descamación y sequedad de la piel, piel seca . Debido a que no hay suficiente experiencia en el tratamiento durante el embarazo, si estás en edad fértil, debes hacer una planificación familiar especial con asistencia del médico especialista.

Al tratarse de un medicamento para un grupo pequeño de pacientes, ya que la enfermedad es poco común, la experiencia es limitada. Por esto, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido pautas de control y seguimiento muy estricto a través de la recopilación de datos que permitan conocer más el producto y mantener informados a médicos y a pacientes sobre la eficacia y seguridad. Para cumplir con este requisito, necesitaremos transmitir a la base de datos de ANMAT la información desidentificada respecto a cómo respondes al tratamiento.

Es por esto que te pedimos que firmes el presente consentimiento a través del cual te comprometes a realizar todos los controles que te indiquemos (análisis de sangre, orina, controles oftalmológicos, imágenes del hígado, etc.), a notificarnos de cualquier anomalía que notes y a su vez nos autorizas a transmitir la información desidentificada a ANMAT.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ORFADIN	PMEES-2016
	PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	Pág. 70 de 73

CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PACIENTES DE 13 A 17 AÑOS CON ASISTENCIA DE LOS PADRES. (Cont.)

Paciente
Acepto que transmitan al ANMAT información de mi reacción al medicamento sin identificarme:
SI/NO (redondea tu respuesta)
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Padre/Madre
Declaro haber asistido a mi hijo/a a consentir en que se transmitan sus datos desidentificados:
SI / NO (redondee su respuesta)
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Médico: (firma, aclaración y fecha)	
--	--

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58497

Expediente N°: 1-0047-0000-000139-17-7

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por DAXLEY ARGENTINA S.A., se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ORFADIN.

Nombre/s genérico/s: NITISINONA.

Nombre o razón social: DAXLEY ARGENTINA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: APOTEK PRODUKTION & LABORATORIER AB; PRISMAVAGEN 2, KUNGENS KURVA, 141 75, SWEDEN; Y APOTEK PRODUKTION & LABORATORIER AB, CELSIUSGATAN 43, MALMO, 20120, SWEDEN. Acondicionamiento Secundario Alternativo: DAXLEY ARGENTINA S.A. JOSÉ INGENIEROS 2489, OLIVOS, BUENOS AIRES.

País de Origen: SUECIA

País de procedencia: SUECIA/URUGUAY

País de Consumo: ESPAÑA

A

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

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 2 mg.

IFA: NITISINONA 2 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 214,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: Frasco con 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

H

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 5 mg.

IFA: NITISINONA 5 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 211,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

H

Presentación: Frasco con 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 10 mg.

IFA: NITISINONA 10 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 206,00 mg;

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

H

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: Frasco con 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS.

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Concentración: NITISINONA 20 mg.

IFA: NITISINONA 20 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 198,00 mg;

H

Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0.98 mg, gelatina 49,00 mg, colorante negro 0,15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad con una cápsula de cierre de polietileno de baja densidad con cierre inviolable.

Presentación: Frasco con 60 CÁPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CÁPSULAS DURAS.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Durante el período de validez, el paciente puede conservar las cápsulas durante un único período de 2 meses a una temperatura no superior a 25°C, después del cual debe desechar el medicamento.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN ORAL

Nombre comercial: ORFADIN.

Clasificación ATC: A16AX04

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Concentración: NITISINONA 4 mg/ml

IFA: NITISINONA 4 mg/ml

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 5.000 mg/ml, glicerol 500.000 mg/ml, polisorbato 80 0.135 mg/ml, benzoato de sodio 1.000mg/ml, ácido cítrico monohidrato 8.980mg/ml, citrato de sodio 2.130 mg/ml, aroma a frutilla 0.700mg/ml, agua purificada csp 1 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de 100 ml de vidrio color ámbar (tipo III) con un cierre de rosca blanco de seguridad de polietileno de alta densidad a prueba de niños y precinto anti-manipulación.

Presentación: Frasco con 90 ml de suspensión oral, acompañado de un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (de 1 ml, 3 ml, y 5 ml).

Contenido por unidad de venta: Frasco con 90 ml de suspensión oral, acompañado de un adaptador para el frasco de polietileno de baja densidad y 3 jeringas para uso oral de polipropileno (de 1 ml, 3 ml, y 5 ml).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: 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 debe desechar.

H

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de cualquier intervalo de edad) con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria Tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

El presente Certificado tendrá una validez de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-000139-17-7

DISPOSICIÓN Nº:



Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.