

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NITYR comprimidos recubiertos 10 mg
NITISINONA****1 INDICACIONES Y USO**

Nityr está indicada en el tratamiento de pacientes con Tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1) en combinación con una dieta restringida en tirosina y fenilalanina.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis**

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

El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad deberá iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal. Conjuntamente con el tratamiento con nitisinona, se requiere una dieta pobre en fenilalanina y tirosina, que se monitorizará controlando los aminoácidos plasmáticos.

La dosis de nitisinona deberá ajustarse individualmente en cada caso.

La dosis inicial diaria recomendada es de 1 mg/kg de peso corporal al día, administrada oralmente.

Se debe aconsejar a los pacientes y sus padres o cuidadores sobre la necesidad de mantener restricción dietaria de tirosina y fenilalanina mientras esté en tratamiento con Orfadín para tratar tirosinemia hereditaria tipo I. Es recomendable administrar la dosis una vez al día, sin embargo, y dado los limitados datos disponibles en pacientes con peso corporal < 20 kg, se recomienda dividir la dosis diaria en dos administraciones.

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. Si un mes después de iniciar el tratamiento con nitisinona se sigue detectando succinilacetona en orina, deberá aumentarse la dosis de nitisinona hasta 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Dependiendo de la evaluación de todos los parámetros bioquímicos, podría ser necesaria una dosis de 2 mg/kg de peso corporal al día. Esta dosis deberá considerarse como la dosis máxima para todos los pacientes.

Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, deberá ajustarse la dosis sólo en función del aumento de peso corporal. Sin embargo, además de las pruebas citadas más arriba, durante la iniciación del tratamiento, al momento de cambiar de dos a una toma diaria 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)

Población Pediátrica

La dosis recomendada en mg/kg peso corporal es la misma en niños que en adultos, sin embargo, debido a los limitados datos en pacientes con peso corporal < 20 kg, es recomendable dividir la dosis diaria total en dos administraciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

Administración:

Orfadin debe ser ingerido al menos 1 hora antes o al menos 2 horas después de una comida, debido a que el efecto de los alimentos es desconocido.

2.2 Preparación e Instrucciones de Administración

- Cuando tome Nityr debe mantener la restricción dietaria de tirosina y fenilalanina.
- Nityr puede ser ingerido con o sin alimentos.
- Para pacientes, incluyendo paciente pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**Preparación y Administración de Nityr con agua y en una jeringa

- Una jeringa de 5 mL para uso oral con tapa será proporcionada por un farmacéutico
- Siga las instrucciones a continuación para 1 o 2 comprimidos enteros, dependiendo del número de comprimidos necesarios para alcanzar la dosis individual de cada paciente.
- No prepare dentro de la misma jeringa más de 2 comprimidos a la vez.
- Si el paciente necesita una dosis de más de 2 comprimidos, siga los pasos que se indican a continuación utilizando jeringas de usos múltiples para alcanzar la dosis requerida.

Un comprimido

- 1 Remueva el émbolo desde la jeringa de 5 mL e inserte un comprimido entero
- 2 Colocar nuevamente el émbolo en la jeringa y succionar 2,6 mL de agua a temperatura ambiente. Invertir la jeringa y llevar el émbolo hasta los 3 mL.
- 3 Tapar la jeringa y gírela hacia arriba y abajo por al menos 1 minuto. Luego, deje la jeringa por al menos 20 minutos.
- 4 Después de los 20 minutos, gire la jeringa hacia arriba y abajo por al menos 1 minuto.
- 5 Deje reposar la jeringa por 30 minutos más. De nuevo gire la jeringa hacia arriba y abajo por al menos 1 minuto.
- 6 Inspeccionar la jeringa para asegurarse que el comprimido se ha desintegrado antes de ser administrado al paciente. No administrar a menos que el comprimido esté completamente desintegrado.
- 7 Si el comprimido no se ha desintegrado totalmente, deje la jeringa por 10 minutos más. Gire la jeringa hacia arriba y abajo por 1 minuto para re-suspender las partículas. Inspeccionar de nuevo la jeringa para asegurarse que el comprimido se ha desintegrado previo a ser administrado al paciente. No administrar a menos que el comprimido esté completamente desintegrado.
- 8 Administrar inmediatamente. ~~Sin embargo, si esto no es posible, la suspensión puede almacenarse a temperatura ambiente con la jeringa tapada, protegida de la luz solar directa hasta por 2 horas después de agregar el agua a los comprimidos. Descartar después de 2 horas.~~
- 9 Destapar la jeringa y administrar la suspensión en la boca del paciente. Para facilitar la administración completa, evitar presionar el émbolo hasta el extremo de la jeringa y dejar un hueco entre el émbolo y la jeringa.
- 10 Enjuague la jeringa con 2 ml de agua. Invierta la jeringa y retire el émbolo hasta los 2,6 ml. Tape la jeringa y agite bien durante 10 segundos para suspender cualquier partícula restante.
- 11 Destapar la jeringa y administrar la suspensión en la boca del paciente, esta vez presione el émbolo totalmente asegurándose que la jeringa este vacía.

Dos comprimidos

- 1 Remover el émbolo desde la jeringa de 5 mL e inserte dos comprimidos enteros
- 2 Colocar nuevamente el émbolo en la jeringa y succionar 5 mL de agua a temperatura ambiente.
- 3 Tapar la jeringa y gírela hacia arriba y abajo por al menos 1 minuto y deje la jeringa por al menos 20 minutos.
- 4 Después de los 20 minutos, gire la jeringa hacia arriba y abajo por al menos 1 minuto.
- 5 Deje reposar la jeringa por 30 minutos más. De nuevo gire la jeringa hacia arriba y abajo por al menos 1 minuto.
- 6 Inspeccionar la jeringa para asegurarse que el comprimido se ha desintegrado previo a ser administrado al paciente. Administrar inmediatamente. Sin embargo, no administrar a menos que el comprimido esté completamente desintegrado. Si el comprimido no se ha desintegrado totalmente, deje la jeringa por 10 minutos más. Antes de la administración de la suspensión al paciente, gire la jeringa hacia arriba y abajo por 1 minuto para re-suspender las partículas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg****Administrar inmediatamente.**

7 Destapar la jeringa y administrar la suspensión en la boca del paciente. Para facilitar la administración completa, evitar presionar el émbolo hasta el extremo de la jeringa y dejar un espacio entre el émbolo y la jeringa.

8 Enjuague la jeringa con 2 ml de agua. Invierta la jeringa y retire el émbolo hasta los 2,6 ml. Tape la jeringa y agite bien durante 10 segundos para suspender cualquier partícula restante.

9 Destapar la jeringa y administrar la suspensión en la boca del paciente, esta vez presione el émbolo totalmente asegurándose que la jeringa este vacía.

Preparación y Administración of Nityr mezclada con puré de manzana

Para los pacientes que pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede molerse y mezclarse con puré de manzana.

1 Medir cerca de una cucharadita de té con puré de manzana y transferir a un recipiente limpio (por ejemplo: vaso limpio).

2 Siempre muele un comprimido a la vez. Coloque el comprimido entre 2 cucharas de té de metal y aplique ligera presión sobre la cuchara superior. Las dos cucharaditas debieran superponerse entre sí hasta formar un polvo fino.

3 Presione y rote las 2 cucharas de té entre si repetidamente hasta que todo el comprimido se transforme en un fino polvo.

4 Transfiera cuidadosamente el polvo resultante al recipiente que contiene el puré de manzana, asegurándose que todo el polvo se transfirió y no quedaron residuos en las cucharas.

5 Si se necesita más de un comprimido, repetir el procedimiento desde el paso 2 y juntar todo el polvo resultante en el envase que contiene el puré de manzana.

6 Mezele el polvo con el puré de manzana hasta que todo el polvo está bien disperso.

7 Administrar la mezcla completa de Nityr-puré de manzana en la boca del paciente utilizando una cuchara de té. Administrar inmediatamente.

8

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y DOSIS

Comprimidos: 10 mg blancos a blanquecinos, redondos, planos, grabados con una “L” por un lado y por el otro lado la dosis (“10” mg).

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****5.1 Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas**

Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina (ver Farmacología clínica (12.1)). Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol/L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia (Ver Reacciones Adversas (6.1)).

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratóticas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

5.2 Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%) [ver Reacciones Adversas (6.1)]. Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

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 la concentración de alfa-fetoproteína sérica. El aumento de la concentración de alfa-fetoproteína o con signos de nódulos hepáticos deberán ser evaluados para descartar un proceso hepático maligno.

6 REACCIONES ADVERSAS**6.1 Experiencia en Estudios Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones variadas muy amplias, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

La seguridad de Nityr se ha establecido en base a estudios con otra formulación oral de Nitisinona en pacientes con HT-1 [véase Estudios Clínicos (14)]. A continuación se muestran las reacciones adversas a la Nitisinona en estos estudios.

La Nitisinona fue estudiada en un estudio abierto, no controlado de 207 pacientes con HT-1, con edades desde 0 a 22 años al momento de la inscripción (mediana de edad 9 meses), a los cuales se les diagnosticó HT-1 por la presencia de succinilacetona en la orina o el plasma. La dosis inicial de Nitisinona fue de 0,3 a 0,5 mg/kg dos veces al día, y la dosis se aumentó en algunos pacientes a 1 mg/kg dos veces al día basado en el peso, bioquímica y marcadores enzimáticos. La duración media del tratamiento fue de 22 meses (rango de 0,1 a 80 meses). La dosificación recomendada de Nityr es de 0,5 mg/kg a 1 mg/kg dos veces al día [ver Posología y Administración (2.1)].

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina [ver Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)]. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina [ver Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)]. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas más comunes notificadas en el estudio clínico se resumen en la Tabla 1

Niveles elevados de tirosina	>10%
Leucopenia	3%
Trombocitopenia	3%
Conjuntivitis	2%
Opacidad corneal	2%
Queratitis	2%
Fotofobia	2%
Dolor de ojo	1%
Blefaritis	1%
Cataratas	1%
Granulocitopenia	1%
Epistaxis	1%
Prurito	1%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

Dermatitis exfoliativa	1%
Piel seca	1%
Rash maculopapular	1%
Alopecia	1%

*reportados en al menos el 1% de los pacientes; ** otra formulación oral de Nitisinona

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

7 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS**7.1 Interacción con sustratos CYP2C9**

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario una supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas [ver *Farmacología Clínica (12.3)*]. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa.

8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**8.1 Embarazo**Resumen del riesgo

Los limitados datos disponibles sobre el uso de Nitisinona en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar el riesgo de desarrollar resultados adversos asociados a la droga. Se han realizado estudios de reproducción animal para la Nitisinona. En estos estudios, la Nitisinona se administró a ratones y conejos durante la organogénesis con dosis orales de Nitisinona de hasta 20 y 8 veces, respectivamente, la dosis inicial recomendada de 1 mg/kg/día. En los ratones, la Nitisinona causó osificación esquelética incompleta de los huesos fetales y disminuyó la supervivencia de las crías a dosis 0,4 veces la dosis inicial recomendada, y aumentó la duración de la gestación a dosis 4 veces la dosis inicial recomendada. En conejos, la Nitisinona causó toxicidad materna y osificación esquelética incompleta de los huesos fetales a dosis 1,6 veces la dosis inicial recomendada [ver *Datos*].

Se desconocen antecedentes estimados del riesgo de defectos de nacimiento y abortos espontáneos importantes en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo base de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos importantes en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Datos*Datos animales*

Se han realizado estudios de reproducción en ratones a dosis orales de aproximadamente 0,4; 4 y 20 veces la dosis inicial recomendada (1 mg/kg/día) y en conejos en dosis orales de aproximadamente 1,6; 4 y 8 veces la dosis inicial recomendada basada en el área de la superficie corporal. En los ratones, se ha demostrado que la Nitisinona causa una osificación esquelética incompleta de los huesos fetales a 0,4; 4 y 20 veces la dosis inicial recomendada, aumenta el tiempo gestacional a 4 y 20 veces la dosis inicial recomendada y disminuye la supervivencia de las crías a 0,4 veces la dosis inicial recomendada basadas en el área de superficie corporal. En conejos, la Nitisinona causó osificación esquelética incompleta de los huesos fetales a 1,6; 4 y 8 veces la dosis inicial recomendada en base a la superficie corporal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg****8.2 Lactancia**Resumen del riesgo

No hay datos acerca de la presencia de Nitisinona en la leche humana., efectos sobre los lactantes amamantados o los efectos sobre la producción de leche. Los datos sugieren que la Nitisinona está presente en la leche de rata debido a los hallazgos de toxicidad ocular y menor peso corporal observado en los cachorros de ratas amantados sin tratamiento con fármacos. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia debieran considerarse junto con la necesidad clínica de la madre por Nityr y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por Nityr o por la condición materna subyacente

8.3 Uso Pediátrico

En un estudio clínico abierto, no controlado, se trataron con Nitisinona pacientes pediátricos con HT-1 recién nacidos hasta con 17 años, [ver Estudios Clínicos (14)]. Para asegurar un control adecuado, se recomienda monitorear los niveles de succinilacetona en plasma y en orina en los pacientes pediátricos [ver Posología y Administración (2)]. Un nutricionista experto en el manejo de niños con errores congénitos de metabolismo debiera ser consultado para diseñar una dieta baja en proteínas deficiente en tirosina y fenilalanina.

8.4 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de Nitisinona no incluyeron ningún sujeto de 65 años o más. No se han realizado estudios farmacocinéticos de Nitisinona en pacientes geriátricos. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia para las funciones hepática, renal o cardíaca disminuidas, y considerando enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico en esta población de pacientes.

9- SOBREDOSIS

La ingestión accidental de Nitisinona en individuos que consumen dietas normales no restringidas en tirosina y fenilalanina generará niveles elevados de tirosina. En sujetos sanos que recibieron una dosis única de 1 mg/kg de Nitisinona, el nivel plasmático de tirosina alcanzó un máximo de 1200 micromol/l desde las 48 a 120 horas después de la dosificación. Después de un período de lavado de 14 días, el valor medio de la tirosina plasmática era todavía de 808 micromoles/l. Las muestras de seguimiento rápido obtenidas de los sujetos varias semanas más tarde mostraron valores de tirosina de nuevo normales. No hubo informes de cambios en los signos vitales o datos de laboratorio de importancia clínica. Un paciente informó sensibilidad a la luz solar. Se ha reportado hiper-tirosinemia al tratamiento con Nitisinona [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

9 DESCRIPCIÓN

Nityr contiene Nitisinona, la cual es un inhibidor de la hidroxifenil-piruvato dioxigenasa indicado como un adyuvante a la restricción dietaria de tirosina y fenilalanina en el tratamiento de la Tirosinemia tipo 1 (HT-1).

La Nitisinona se presenta como polvo cristalino blanco a blanco amarillento. Es prácticamente insoluble en agua, soluble en hidróxido de sodio 2M y en metanol, y escasamente soluble en alcohol. Químicamente, la Nitisinona es 2- (2-nitro-4-trifluorometilbenzoil) ciclohexano-1,3-diona, y la fórmula estructural es:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

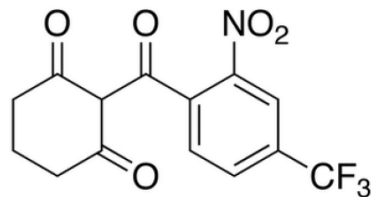


Figura 1. La fórmula molecular es $C_{14}H_{10}NO_5F_3$ y su peso molecular es 329,23.

Cada comprimido de Nityr contiene 2, 5 o 10 mg de Nitisinona. Los ingredientes inactivos son: glicerol dibehenato y lactosa monohidrato. Los comprimidos de Nitisinona están hechos para administración oral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg****10 FARMACOLOGÍA CLÍNICA****10.1 Mecanismo de acción**

La Nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima contraria a la fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) en la ruta catabólica de la tirosina. Por inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con HT-1, la Nitisinona previene la acumulación de los intermediarios catabólicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con HT-1, estos intermediarios catabólicos son convertidos a los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato, los cuales son responsables de la toxicidad hepática y renal observada. La succinilacetona puede también inhibir la vía de síntesis de porfirina permitiendo la acumulación de la 5-aminolevulinato, un neurotoxina responsable de las crisis porfíricas características de la HT-1.

La Nitisinona inhibe el catabolismo del aminoácido tirosina y puede ocasionar niveles plasmáticos elevados de tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nitisinona necesita restricción dietaria en la ingesta de tirosina y fenilalanina para prevenir la toxicidad asociada con los altos niveles plasmáticos de tirosina [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

10.2 Farmacocinética

La farmacocinética de una dosis única de Nitisinona se ha estudiado para los comprimidos en sujetos adultos sanos.

Absorción

Las características farmacocinéticas después de una dosis oral de 10 mg de Nitisinona bajo condiciones de ayuno se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2. Media geométrica de parámetros farmacocinéticos en sujetos sanos después de una dosis oral de 10 mg Nitisinona administrada en condiciones de ayuno

Tratamiento	C_{max} (ng/mL) [rango]	T_{max}* (h) [rango]	AUC_{0-120h} [rango]
Una dosis de Nityr 10 mg en ayuno (n=23)	1278 [780 to 1649]	3.5 [1.0 to 4.0]	77874 [42335 to 104211]

*presentado como media [rango]

Efecto de los alimentos: En un estudio sobre el efecto de los alimentos, se realizó un desayuno alto en grasas y calorías (973.6 calorías repartidas en carbohidratos 250,1 cal, proteínas 157 cal, grasa 566,5 cal) no afectaron significativamente la exposición total (AUC_{0-120h}) y C_{máx} de nitisinona después de la administración oral única de 10 mg de NITYR. El t_{máx} medio se retrasó hasta 6 horas bajo condiciones de alimentación [ver Posología y Administración (2.2)].

Distribución

La unión in vitro de Nitisinona a proteínas plasmáticas humanas es superior al 95% a una concentración de 50 micromolar. Para Nitisinona, la media aritmética (SD) del volumen aparente de distribución de Nitisinona es de 8,2 (1,6) L en sujetos sanos (n=23).

Eliminación

Para Nitisinona la media aritmética (SD) del período de eficacia terminal de Nitisinona es 59,3 (8,9 h) en sujetos sanos (n=23).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**Metabolismo

Estudios *in vitro* han mostrado que la Nitisinona es relativamente estable en microsomas hepáticos humanos con un metabolismo posiblemente menor mediado por la enzima CYP3A4.

Estudios de interacción con drogas

En base a estudios *in vitro*, hay un potencial de Nitisinona para inhibir a CYP2C9 (ver Interacciones con drogas (7.1)). Basado en los estudios *in vitro* no se espera que la Nitisinona inhiba a CYP 1A2, 2C19 o 3A4. Se desconoce el potencial de Nitisinona para inhibir CYP2D6 y CYP2E1 debido a los limitados datos que se tienen.

11 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**11.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la fertilidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Nitisinona. La Nitisinona no fue genotóxica en el test de Ames ni en la prueba de síntesis de ADN no programado *in vivo* para el hígado de ratón. La Nitisinona fue mutagénica en la prueba de mutación directa de célula de linfoma de ratón (L5178Y/TK+/-) y en la prueba *in vivo* en el micronúcleo de la médula ósea de ratón.

En un estudio con una dosis única de 100 mg/kg administrado a un grupo de ratas (16 veces la dosis inicial recomendada de 1 mg/kg/día sobre un área de superficie corporal), se demostró que redujo el tamaño de la camada, disminuyó el peso de las crías al nacer y disminuyó la supervivencia de las crías después de nacidas.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de Nityr ha sido establecida en base a los estudios de otra formulación oral de nitisinona en pacientes con HT-1. A continuación se muestran los resultados de estos estudios.

La eficacia y seguridad de nitisinona en pacientes con HT-1 fue evaluada en un estudio abierto, no controlado de 207 pacientes con HT-1, con pacientes enrolados de 0 a 22 años (edad promedio 9 meses). Los pacientes fueron diagnosticados con HT-1 por la presencia de succinilacetona en la orina o en plasma. Todos los pacientes fueron tratados con nitisinona a una dosis inicial de 0,3 a 0,5 mg/kg dos veces al día, y la dosis fue aumentando en algunos pacientes a 1 mg/kg dos veces al día en base al peso, pruebas de función hepática y renal, recuento de plaquetas, de aminoácidos séricos, ácido fenólico urinario, succinilacetona plasmática y en orina, PBG-sintasa eritrocito y 5-ALA urinaria. La duración media del tratamiento fue de 22 meses (rango de menos de 1 mes a 80 meses). La eficacia se estableció comparando la sobrevida y la incidencia de trasplante hepático con los controles históricos.

En este estudio clínico, para pacientes con HT-1 menores de 2 meses de edad que fueron tratados con restricciones en la dieta y nitisinona, las probabilidades de sobrevida de 2 y 4 años fueron 88% y 88% respectivamente. Los datos de controles históricos mostraron que los pacientes con HT-1 más jóvenes de 2 meses tratados solo con restricción dietaria tuvieron 2 y 4 años de probabilidades de sobrevida de 29% y 29% respectivamente. Para pacientes entre 2 y 6 meses que fueron tratados con restricciones en la dieta y nitisinona, las probabilidades de sobrevida de 2 y 4 años fueron 94% y 94% respectivamente. Los datos de controles históricos mostraron que los pacientes con HT-1 entre 2 y 6 meses de edad tratados solo con restricción en la dieta tuvieron 2 y 4 años de probabilidades de supervivencia de un 74% y 60% respectivamente.

Los efectos sobre la succinilacetona plasmática y en orina, el metabolismo de la porfirina y la microglobulina alfa-1 urinaria también fueron evaluados en este estudio clínico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

La succinilacetona urinaria fue medida en 186 pacientes. En todos, el nivel de succinilacetona disminuyó a menos de 1 mmol/mol creatinina. El tiempo medio para la normalización fue 0,3 meses. La probabilidad de recurrencia en valores anormales de succinilacetona fue 1% a una concentración de nitisinona de 37 micromol/L (95% intervalo de confianza: 23,51 micromol/L). La concentración plasmática de succinilacetona se midió en 172 pacientes. En 150 pacientes (87%), la succinilacetona plasmática disminuyó a menos de 0,1 micromol/L. El tiempo medio para la normalización fue de 3,9 meses.

Se informaron crisis tipo porfiria en 3 pacientes (0,3% de casos por año) durante el estudio clínico. Esto se compara a una incidencia de 5% a 20% de casos por año esperables como parte de la historia natural de la enfermedad. Se realizó una evaluación de las crisis tipo porfiria porque estos eventos son comúnmente informados en pacientes con HT-1 que no son tratados con nitisinona.

Se midió en 100 pacientes la microglobulina alfa-1 urinaria basal un marcador propuesto para la disfunción tubular proximal. El nivel de pretratamiento medio general fue 4,3 g/mol creatinina. Después de 1 año de tratamiento en un subgrupo de pacientes (N=100), la media general de microglobulina alfa-1 disminuyó por 1,5 g/mol creatinina. En pacientes de 24 meses de edad y más jóvenes en los cuales los valores múltiples estuvieron disponibles (N=65), los niveles de microglobulina 1-alfa disminuyeron de 5 a 3 gramos/mol creatinina (valor referencial por edad menor de o igual a 12 g/mol creatinina). En pacientes mayores de 24 meses en los cuales los valores múltiples estuvieron disponible (N=35), los niveles medios de microglobulina 1-alfa disminuyeron desde 2,8 a 2 g/mol creatinina (referencia para la edad menor o igual a 6 g/mol creatinina).

El efecto a largo plazo de la Nitisinona en la función hepática no fue evaluado.

14 COMO ALMACENAR Y MANIPULAR

Comprimidos: Blancos o casi blancos, redondos, planos y grabados con la “dosis” en mg por uno de sus lados y “L” en el otro. Cada comprimido 10 mg de nitisinona. Nityr comprimidos se envasa en frascos cuadrados de PEAD con una tapa rosca a prueba de niños de PP. Cada frasco contiene: X comprimidos

Comprimidos 10 mg: Comprimidos blancos o casi blancos, redondos, planos y grabados con “10” por uno de sus lados y “L” en el otro, NDC 70709-000-60

Almacenar Nityr a temperatura entre 20°C a 25°C (68°F a 77°F)

17 CONSEJOS PARA EL PACIENTEAdministración

- Mantener restricción en la dieta de tirosina y fenilalanina
- Ingerir con o sin alimentos
- Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tienen dificultad para tragar los comprimidos enteros, estos pueden desintegrarse en agua y administrarlos utilizando una jeringa oral. Si los pacientes pueden tragar alimentos semisólidos, los comprimidos también pueden triturarse y mezclarse con puré de manzana. Ver Instrucciones para uso, preparación y administración.
- Almacenar Nityr en el envase en que viene y mantenerlo herméticamente cerrado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

Niveles plasmáticos elevados de tirosina, síntomas oculares, retraso en el desarrollo y placas hiperqueratósicas

- Informar a los pacientes que la restricción dietaria inadecuada puede estar asociada con signos y síntomas oculares, discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo, y dolor en las placas hiperqueratósicas de las palmas y plantas. Aconsejar a los pacientes y cuidadores de la necesidad de mantener restricción en la dieta de tirosina y fenilalanina e informar cualquier síntoma neurológico u ocular inexplicables, o cualquier otro síntoma rápidamente a su médico (ver Advertencias y Precauciones (5,1)).

Fabricado por:

Rivopharm SA, Centro Insema,
6928 Manno Switzerland

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg****Instrucciones de uso**

Lea estas instrucciones antes de empezar a tomar Nityr comprimidos utilizando una jeringa para uso oral o mezclándolo con puré de manzana y cada vez que lo vuelva a comprar. Puede tener nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su doctor sobre su afección médica o su tratamiento.

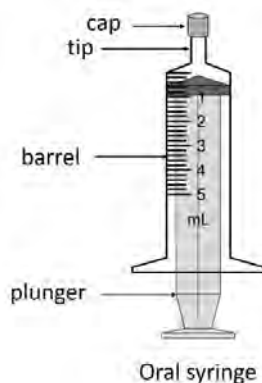
- Las personas que tienen problema para tragar los comprimidos enteros de Nityr, incluyendo los niños, **pueden tomarlo mezclado con agua en una jeringa para uso oral (por boca) o molidos y mezclados con puré de manzana. Nityr comprimidos no puede ser mezclado con ningún otro líquido o alimento.**
- Seguir las restricciones en la dieta para tirosina y fenilalanina que su médico le ha indicado durante el tratamiento con Nityr.
- Nityr puede ser tomado con o sin alimentos.

Información importante para tomar Nityr usando una jeringa de uso oral

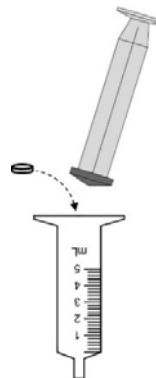
- Solamente 1 o 2 comprimidos de Nityr pueden prepararse al mismo tiempo en una jeringa para uso oral.

Use una jeringa oral de 5 mL con tapa para preparar Nityr comprimidos. Consulte a su farmacéutico por una jeringa de uso oral. Usted puede necesitar más de 1 jeringa si toma más de 2 comprimidos de Nityr según su dosis prescrita.

- Use solamente agua a temperatura ambiente para preparar Nityr comprimidos en una jeringa de uso oral
- Limpie bien sus manos antes de preparar Nityr comprimidos en una jeringa oral
- Hable con su doctor o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre Nityr comprimidos o como usar la jeringa oral.

**Cómo preparar y tomar 1 comprimido de Nityr usando una jeringa para uso oral de 5 mL**

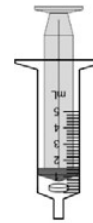
1. Remover la tapa (cap) de la jeringa oral de 5 mL
2. Remover el émbolo (plunger) de la jeringa y colocar 1 comprimido entero de Nityr dentro de la jeringa (Ver figura A)



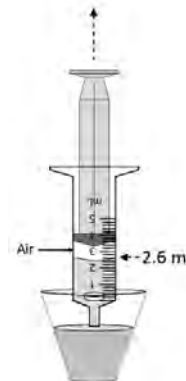
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

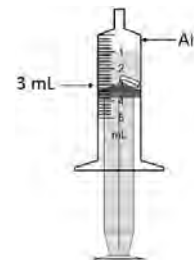
3. Volver a poner el émbolo (plunger) (Ver Figura B).

**B**

4. Tomar **2.6 mL de agua a temperatura ambiente con la jeringa**. Puede haber algo de aire en la jeringa. Deje el aire en la jeringa (Ver Figura C)

**C**

5. Gire la jeringa para que la punta (tip) esté mirando hacia arriba. Tire hacia atrás el émbolo (plunger) hasta los 3 mL marcados en la jeringa (Ver Figura D)

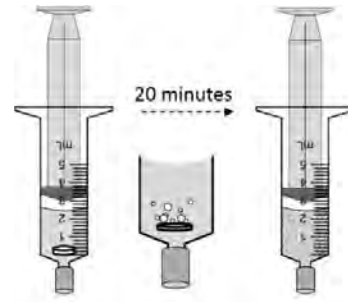
**D**

6. Coloque la tapa (cap) en la jeringa y gírela hacia arriba y hacia abajo por al menos 1 minuto (Ver Figura E)

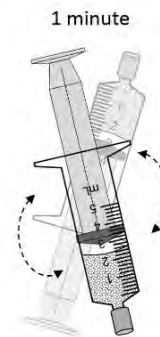
**E**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

7. Deje la jeringa sentada por al menos **20 minutos** (Ver Figura F).

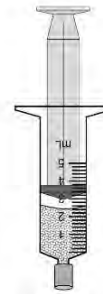
**F**

8. Luego, gire la jeringa hacia arriba y hacia abajo por al menos **1 minuto** (Ver Figura G).

**G**

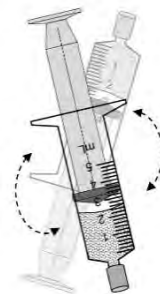
9. Deje la jeringa sentada por al menos **30 minutos** (Ver Figura H).

sit 30 minutes

**H**

1 minute

10. Gire la jeringa hacia arriba y hacia abajo por al menos **1 minuto** (Ver Figura I).

**I**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

11. Revise la jeringa para ver si el comprimido de NITYR se ha roto en pedazos muy pequeños y si están distribuidos uniformemente a través del agua (suspensión) (vea la figura J). No tome la suspensión si hay pedazos grandes del comprimido de NITYR en la suspensión o si hay pedazos que no están distribuidos uniformemente en el agua. Si hay pedazos que no están distribuidos uniformemente en el agua, deje que la jeringa oral repose durante 10 minutos. Antes de administrar la suspensión, gire la jeringa oral hacia arriba y hacia abajo durante 1 minuto para continuar disolviendo los pedazos del comprimido en la suspensión. Revise la jeringa oral para ver si el comprimido de NITYR se ha separado en pedazos muy pequeños y los pedazos están distribuidos uniformemente en el agua (suspensión) (vea la figura J). No tome la suspensión si hay pedazos grandes del comprimido de NITYR en la suspensión o si hay pedazos del comprimidos que no se hayan distribuido uniformemente en el agua.



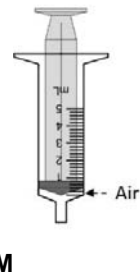
12. Remover la tapa (cap) desde la jeringa (Ver Figura K).



13. Ponga la punta de la jeringa inmediatamente en la boca. Si se la va a dar a un niño coloque la punta de la jeringa a lo largo de la mejilla interna de la boca del niño. (Ver Figura L)



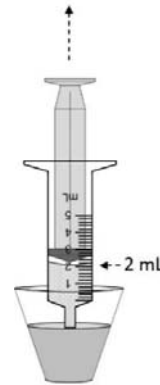
14. Mientras mantiene la jeringa en la boca, presione lentamente el émbolo (plunger) **hasta que quede una pequeña cantidad de aire en la jeringa**, entre el émbolo (plunger) y la punta (tip) de la jeringa (Ver Figura M). No presione el émbolo hasta el fondo de la jeringa.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

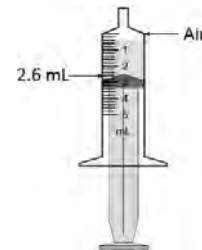
NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

15. Tome con la jeringa 2 mL de agua adicional (Ver Figura N)



N

16. Gire la jeringa para que la punta (tip) esté mirando hacia arriba. Tire hacia atrás el émbolo (plunger) hasta los **2,6 mL** marcados en la jeringa (Ver Figura O)



O

17. Coloque la tapa (tip) en la jeringa. Agite bien la jeringa por **10 segundos** para desplegar los pedazos del comprimido con el agua (Ver Figura P).



P

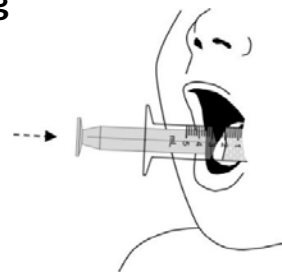
18. Sacar la tapa (cap) de la jeringa (Ver Figura Q).



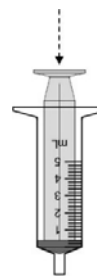
Q

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

19. Ponga la punta (tip) de la jeringa inmediatamente en la boca. Si se la va a dar a un niño coloque la punta de la jeringa a lo largo de la mejilla interna en la boca del niño. (Ver Figura R)

**R**

20. Mientras mantenga la jeringa en la boca, presione suavemente el émbolo (plunger) hasta que la jeringa se vacíe (Ver Figura S).

**S**

21. Después de usar, saque el émbolo (plunger) de la jeringa. Enjuague la jeringa y el émbolo con agua después de cada uso y deje secar. No vuelva a colocar el émbolo en la jeringa hasta que esté listo para utilizarlo nuevamente y permitir que se seque. No bote la jeringa o el émbolo.

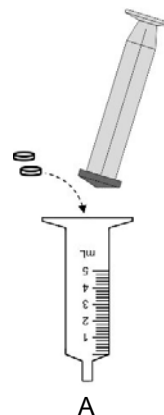
Si no se ha tomado la suspensión de Nityr en agua tan rápido como se preparó, complete los pasos 1 hasta el 9. Cuando ya esté listo para tomar la suspensión, complete los pasos desde el 10 hasta el 21.

Administrar inmediatamente.

Como preparar y tomar 2 comprimidos de Nityr utilizando una jeringa para uso oral de 5 mL

1. Remover la tapa de la jeringa de 5 mL.

2. Remover el émbolo (plunger) de la jeringa y colocar 2 comprimidos enteros de Nityr dentro de la jeringa (Ver Figura A).

**A**

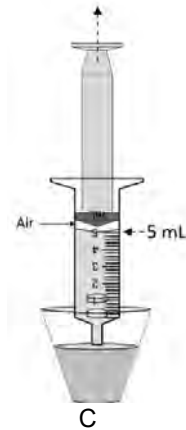
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

3. Coloque el émbolo (plunger) (Ver Figura B).



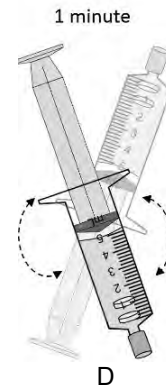
B

4. Succionar con la jeringa **5 mL** de agua a **temperatura ambiente**. Puede haber algo de aire en la jeringa. Deje el aire en la jeringa (Ver Figura C).



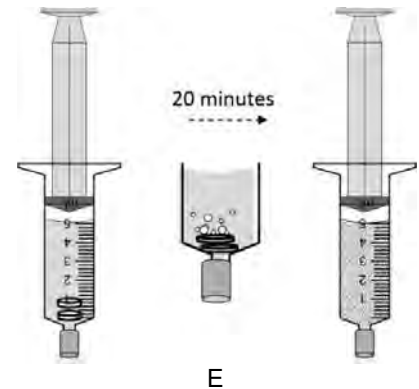
C

5. Colocar la tapa en la jeringa. Gire la jeringa hacia arriba y hacia abajo por al menos **1 minuto** (Ver Figura D).



D

6. Deje la jeringa sentada por al menos **20 minutos** (Ver Figura E).

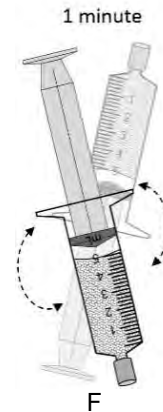


E

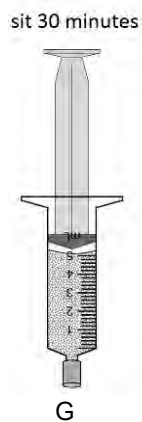
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

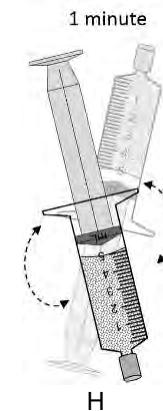
7. Gire la jeringa hacia arriba y hacia abajo por al menos **1 minuto** (Ver Figura F).



8. Deje la jeringa sentada por al menos **20 minutos** (Ver Figura G).



9. Gire la jeringa hacia arriba y hacia abajo por al menos **1 minuto** (Ver Figura H).

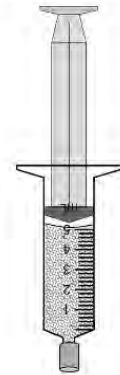


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

10. Revise la jeringa para ver si el comprimido de NITYR se ha roto en pedazos muy pequeños y si están distribuidos uniformemente a través del agua (suspensión) (vea la figura I). No tome la suspensión si hay pedazos grandes del comprimido de NITYR en la suspensión o si hay pedazos que no están distribuidos uniformemente en el agua.

Si hay pedazos que no están distribuidos uniformemente en el agua, deje que la jeringa oral repose durante 10 minutos. Antes de administrar la suspensión, gire la jeringa oral hacia arriba y hacia abajo durante 1 minuto para continuar disolviendo los pedazos del comprimido en la suspensión. Revise la jeringa oral para ver si el comprimido de NITYR se ha separado en pedazos muy pequeños y los pedazos están distribuidos uniformemente en el agua (suspensión) (vea la figura I). No tome la suspensión si hay pedazos grandes del comprimido de NITYR en la suspensión o si hay pedazos del comprimidos que no se hayan distribuido uniformemente en el agua.

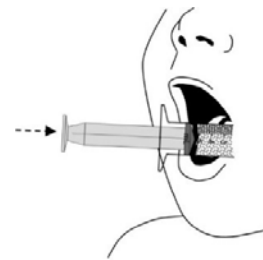
small pieces



11. **Remover la tapa desde la jeringa** (Ver Figura J).



12. Ponga la punta de la jeringa inmediatamente en la boca. Si se la va a dar a un niño coloque la punta de la jeringa a lo largo de la mejilla interna en la boca del niño. (Ver Figura K)



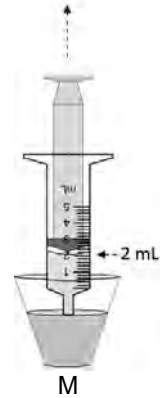
K

13. Mientras mantenga la jeringa en la boca, presione lentamente el émbolo hasta que una pequeña cantidad de aire quede en la jeringa, entre el émbolo y la punta de la jeringa (Ver Figura L). No presione completamente hacia abajo sobre el émbolo

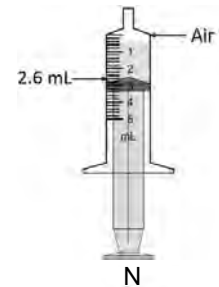


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

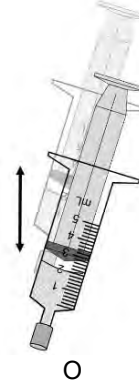
14. Succione **2 mL de agua en la jeringa** (Ver Figura M)



15. Gire la jeringa para que la punta esté mirando hacia arriba. Tire hacia atrás el émbolo hasta los **2,6 mL** marcados en la jeringa (Ver Figura N)



16. Colocar la tapa de la jeringa. Agitar bien la jeringa por **10 segundos** para arrastrar uniformemente con el agua los pedazos de comprimidos en la jeringa (Ver Figura O).

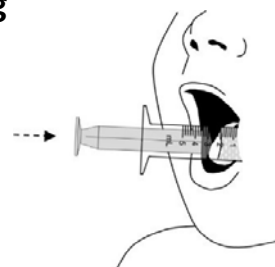


17. **Remover la tapa de la jeringa** (Ver Figura P).



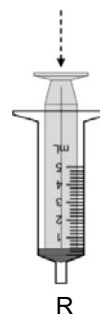
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

18. Colocar la punta de la jeringa en la boca directamente. Si se la da a un niño, colocar la punta de la jeringa a lo largo de un costado de la mejilla de la boca del niño (Ver Figura Q).



Q

19. Mientras mantenga la jeringa en la boca, presione lentamente sobre el émbolo hasta vaciar la jeringa (Ver Figura R).



R

20. Después de usar, saque el émbolo de la jeringa. Enjuague la jeringa y el émbolo con agua después de cada uso y deje secar. No vuelva a colocar el émbolo en la jeringa hasta que esté lista para utilizarla nuevamente y así permitir que se seque. No bote la jeringa o el émbolo.

Si no se ha tomado la suspensión de Nityr tan rápido como la preparó, complete los pasos 1 hasta el 8. Cuando ya esté listo para tomar la suspensión, complete los pasos desde el 9 hasta el 20.

Ingiera la suspensión de Nityr en agua inmediatamente**Cómo preparar y tomar más de 2 comprimidos de Nityr usando una jeringa para uso oral**

Si necesita más de 2 comprimidos de Nityr para la dosis prescrita, prepare y tome la dosis prescrita siguiendo las instrucciones en “Cómo preparar y tomar 1 comprimido de Nityr utilizando una jeringa” y “Cómo preparar y tomar 2 comprimidos de Nityr utilizando una jeringa”

Cómo preparar y tomar Nityr comprimidos en puré de manzana

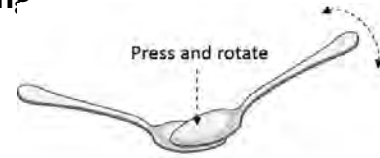
Lave sus manos antes de preparar Nityr comprimidos en el puré de manzana
Muela solamente 1 comprimidos de Nityr a la vez

1.- Medir cerca de 1 cucharadita de puré de manzana y colocarlo en un recipiente de plástico o de vidrio limpio.



A

2. Poner 1 comprimidos de Nityr en una cuchara de té de metal (Ver figura A)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

3. Colocar una segunda cucharadita de té sobre la cucharita que tiene el comprimido. Aplicar una presión suave con la segunda cucharita, y gire una cucharita contra la otra (Ver Figura B) hasta que el comprimido esté molido como un polvo fino (Ver Figura C)

Fine powder C

4. Colocar cuidadosamente todo el polvo del comprimido de Nityr de la cucharita al recipiente limpio que contiene el puré de manzana. Asegurarse que no quede polvo en la cucharita (Ver Figura D)



D

5. Si la dosis prescrita es más de un comprimido, repita los pasos 2 y 3 colocando junto todo el polvo en el envase con el puré de manzana.



E

6. Revolver el polvo de los comprimidos con el puré de manzana hasta que todo esté bien mezclado (Ver Figura E)

7. Sacar la mezcla formada por el polvo de los comprimidos y el puré de manzana con una cucharita y tragar la mezcla inmediatamente (Ver Figura F). Repetir este paso hasta que no quede mezcla en el contenedor



F

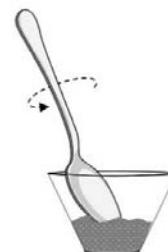
8. Medir otra cucharita de té con puré de manzana y colocarlo en el recipiente usado para mezclar el polvo de los comprimidos de Nityr con el puré de manzana (Ver Figura G)



G

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

9. Revolver el puré de manzana fresco con la mezcla sobrante del polvo de los comprimidos de Nityr y el puré de manzana hasta que estén mezclados totalmente (Ver Figura H)



H

10. Sacar la mezcla desde el recipiente con una cucharita de té y tragar la mezcla inmediatamente (Ver Figura I). Repetir este paso hasta que no quede mezcla en el recipiente.



I

Tomar la mezcla de los comprimidos de Nityr con el puré de manzana **inmediatamente** después de agregar el polvo de los comprimidos al puré. Almacenar la mezcla a temperatura ambiente y fuera de la luz solar directa hasta que la utilice. Bote cualquier mezcla que no sea utilizada -después de mezclada. Poner la mezcla sin usar en un tarro de basura

Cómo debiera almacenar Nityr?

- Almacenar a temperatura ambiente entre (20°C a 25°C)
- Almacenar Nityr en el envase que viene y mantenerlo herméticamente cerrado.
- Mantener Nityr comprimidos y Nityr que haya sido preparado en una jeringa oral con agua o en puré de manzana, fuera del alcance de la luz solar directa.

Ingiera Nityr **inmediatamente** después de agregada el agua para prepararlo en una jeringa oral o después de adicionar los comprimidos molidos en puré de manzana. Eliminar lo que no se ha utilizado después de agregada el agua para prepararlo en una jeringa oral o después de adicionar los comprimidos molidos en puré de manzana

Mantenga Nityr y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Cuáles son los ingredientes de Nityr?

Ingrediente activo: Nitisinona

Ingredientes inactivos: glicerol dibehenato y lactosa monohidrato

Fabricado por:

Rivopharm SA,
Centro Insema,
6928 Manno Suiza