



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. El déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, enzima final de la ruta catabólica de la tirosina, es la causa de la tirosinemia hereditaria tipo 1 (TH-1). 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 evitando que se conviertan en los metabolitos tóxicos succinilacetona (SA) y succinilacetoacetato. La SA inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinato. El tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la porfobilinógeno (PBG) sintasa eritrocítica y el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en orina, reduce la excreción urinaria de SA, aumenta la concentración plasmática de tirosina y aumenta la excreción urinaria de ácidos fenólicos.

En la alcaptonuria, la nitisinona mediante la inhibición de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa inhibe la síntesis y acumulación de ácido homogentísico y sus metabolitos en los tejidos, que son la causa de la ocronosis y afectación articular y sistémica de esta enfermedad.

USO CLÍNICO

- Tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de TH-1 en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina (**A**).
- Alcaptonuria (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Tirosinemia hereditaria tipo 1 (TH-1):

- Dosis inicial de 1 mg/kg/día, en una toma. En pacientes con <20 kg se recomienda dividir la dosis diaria total en dos tomas. En caso de fallo hepático agudo, puede iniciarse con dosis de 2 mg/kg/día. La dosis de nitisinona debe ajustarse individualmente en cada caso.
- Ajuste de la dosis: durante la monitorización periódica se deben hacer determinaciones de niveles de nitisinona y tirosina en sangre, SA en orina o sangre, pruebas de función hepática y alfa-fetoproteína. Según los niveles de los parámetros indicados se puede aumentar la dosis de nitisinona hasta 1,5-2 mg/kg/ día. La dosis de 2 mg/kg/día debe considerarse como la dosis máxima para todos los pacientes. Si la respuesta bioquímica es satisfactoria, debe ajustarse la dosis solo en función del aumento de peso corporal. Sin embargo, durante el inicio del tratamiento o si existe deterioro, puede ser necesario controlar exhaustivamente los parámetros bioquímicos (SA plasma, PBG sintasa eritrocítica y 5-ALA).
- El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y enfermedad renal. Junto con el tratamiento con nitisinona, se requiere una dieta pobre en fenilalanina y tirosina, que se monitorizará controlando los aminoácidos plasmáticos.

Alcaptonuria:

Dosis: 1-4 mg/día, junto con una ligera restricción de proteínas.

Administración:

Vía de administración: oral.

La cápsula puede abrirse y su contenido dispersarse en una pequeña cantidad de agua o suplemento dietético inmediatamente antes de tomarla. La suspensión debe agitarse enérgicamente antes de su administración.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Las madres que reciben nitisinona no deberán amamantar a sus hijos.

PRECAUCIONES

- Se recomienda controlar periódicamente el recuento de plaquetas y leucocitos. Se han observado algunos casos de trombocitopenia y leucopenia reversibles.
- Dieta restrictiva en relación con los trastornos visuales: se recomienda la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento. Cualquier paciente con trastornos visuales durante el tratamiento debe ser examinado inmediatamente por un oftalmólogo. Debe controlarse la adherencia del paciente al régimen dietético y la concentración plasmática de tirosina. En caso de que la concentración de tirosina plasmática supere los 500 $\mu\text{mol/l}$, debe 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.
- La función hepática debe controlarse periódicamente mediante las pruebas de función hepática, alfa-fetoproteína sérica y técnicas de imagen del hígado. El aumento de la concentración de alfafetoproteína sérica puede ser un signo de tratamiento inadecuado. Los pacientes con niveles crecientes de alfa-fetoproteína o con nódulos hepáticos deben ser evaluados para descartar un proceso hepático maligno.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el tratamiento son:

- Alteraciones de la sangre: trombocitopenia, leucopenia (frecuente: 1-10%). Granulocitopenia, leucocitosis (poco frecuente: 0,1-1%).
- Alteraciones oculares: conjuntivitis, opacidades corneales, queratitis, fotofobia, dolor ocular (frecuente). Blefaritis (poco frecuente).
- Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: prurito, dermatitis exfoliativa, erupciones exantemáticas (poco frecuente).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

- Inductores o inhibidores enzimáticos: La nitisinona se metaboliza *in vitro* por la CYP3A4, por lo

que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando se administra junto con inhibidores o inductores de esta enzima. A partir de estudios realizados *in vitro*, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

- Alimentos: no se han realizado estudios de interacción con alimentos. Se recomienda que, si se emplea el tratamiento de nitisinona con alimentos, se mantenga de manera rutinaria.

DATOS FARMACÉUTICOS

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 27/08/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- American Pharmacists Association (eds.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 14.^a edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Chakrapani A., Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J (eds.). Inborn Metabolic Diseases. 6.^a edición. Berlín: Springer; 2016. p. 277-87.
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, *et al.* Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19.
- Sloboda N, Wiedemann A, Merten M, *et al.* Efficacy of low dose nitisinone in the management of alkaptonuria. *Mol Genet Metab.* 2019;127:184-190.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 27/08/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: septiembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).