

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lampit 30 mg comprimidos  
Lampit 120 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lampit 30 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 30 mg de nifurtimox.

Lampit 120 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 120 mg de nifurtimox.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Lampit 30 mg comprimidos  
Comprimido amarillo, redondo, biconvexo, con una sola ranura en una cara y marcado con “30” en la otra cara.  
El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales de 15 mg.

Lampit 120 mg comprimidos  
Comprimido amarillo, redondo, biconvexo, con una sola ranura en una cara y marcado con “120” en la otra cara.  
El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales de 60 mg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Lampit está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) causada por *Trypanosoma cruzi* en pacientes pediátricos desde el nacimiento (recién nacidos a término que pesen al menos 2,5 kg) hasta menores de 18 años.

Lampit también está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes adultos tras una evaluación individual (caso por caso) de la relación beneficio-riesgo.

Se deberían considerar las recomendaciones oficiales sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Lampit se debe administrar tres veces al día con comida.

La dosis diaria total recomendada se basa en el peso corporal y la edad (ver tabla 1). La dosis se debe ajustar al peso corporal de cada paciente. Si el peso corporal disminuye durante el tratamiento, la dosis se deberá ajustar en consecuencia (ver sección 4.4).

**Tabla 1:** Dosis diarias totales recomendadas según la edad y el peso corporal

Grupo de edad y peso corporal	Dosis diaria total de nifurtimox (mg/kg de peso corporal)
Adultos ( $\geq 18$ años)	8-10
Pacientes pediátricos ( $< 18$ años) con un peso corporal $\geq 40$ kg	8-10
Pacientes pediátricos ( $< 18$ años) con un peso corporal $< 40$ kg	10-20

En la tabla 2 se proporciona orientación para la pauta posológica diaria en pacientes pediátricos. Cada dosis se debe administrar 3 veces al día. Es esencial que la dosificación individual para cada paciente esté determinada por la recomendación de dosificación correspondiente por kg de peso corporal dentro del grupo de edad respectivo (ver tabla 1).

**Tabla 2:** Dosis individuales basadas en el peso corporal en pacientes pediátricos

Peso corporal (kg)	Dosis diaria total (mg)	Cada dosis (mg)	Número de comprimidos de 30 mg en cada dosis	Número de comprimidos de 120 mg en cada dosis
2,5 - 4,5	45	15	½ comprimido	—
4,6 - <9	90	30	1 comprimido	—
9 - <13	135	45	1 + ½ comprimidos	—
13 - <18	180	60	2 comprimidos*	½ comprimido*
18 - <22	225	75	2 + ½ comprimidos	—
22 - <27	270	90	3 comprimidos	—
27 - <35	360	120	—	1 comprimido
35 - <40	540	180	—	1 + ½ comprimidos
40 - <51	360	120	—	1 comprimido
51 - <71	540	180	—	1 + ½ comprimidos
71 - <91	720	240	—	2 comprimidos
> 91	900	300	—	2 + ½ comprimidos

\* Existen dos opciones para cada dosis de 60 mg: 2 comprimidos de 30 mg o ½ comprimido de 120 mg

### Duración del tratamiento

La duración recomendada del tratamiento para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) es de 60 a 120 días.

La duración recomendada del tratamiento para pacientes pediátricos ( $< 18$  años) es de 60 días.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

Nifurtimox se debe administrar con precaución y bajo estrecha supervisión médica en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Nifurtimox se debe administrar con precaución y bajo estrecha supervisión médica en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nifurtimox en recién nacidos prematuros y en recién nacidos a término que pesen menos de 2,5 kg. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Para administración oral.

Lampit se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

Si se olvida una dosis, se debe tomar en cualquier momento con comida, pero como muy tarde 3 horas antes de la siguiente dosis programada. Si quedan menos de 3 horas antes de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada y se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis programada según lo prescrito. Los pacientes no deben duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

#### *Instrucciones para partir los comprimidos*

Los comprimidos de Lampit no se deben partir mecánicamente con un dispositivo para partir comprimidos. Se utiliza una ranura funcional para dividir el comprimido manualmente de la siguiente manera: Para partir el comprimido, se debe colocar sobre una superficie plana con la ranura hacia arriba. Con el comprimido apoyado en la superficie plana, se debe aplicar suficiente presión hacia abajo colocando el dedo índice en el medio de la parte superior del comprimido para romperlo a lo largo de la ranura.

#### *Preparación de una suspensión*

Para los pacientes que no puedan tragar comprimidos, se puede preparar una suspensión a partir de medios comprimidos o comprimidos enteros.

El comprimido se debe mezclar con agua, aproximadamente una cucharadita (5 ml), hasta que se forme una suspensión. La disgregación completa de los comprimidos normalmente se produce en menos de 30 segundos. La suspensión se debe administrar inmediatamente con comida.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Consumo de alcohol durante el tratamiento (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hipersensibilidad

Se han notificado casos de hipersensibilidad en pacientes que reciben nifurtimox. La hipersensibilidad podría ser una reacción inducida por nifurtimox o una respuesta inmunitaria desencadenada por la enfermedad de Chagas durante el tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ir acompañadas de hipotensión, angioedema (incluido edema laríngeo o facial), disnea, prurito, erupción cutánea u otras reacciones cutáneas graves. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con nifurtimox ante el primer signo de hipersensibilidad grave.

#### Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Nifurtimox se ha asociado a varios trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso (ver sección 4.8). Si se producen estas reacciones adversas, se debe supervisar estrechamente a los pacientes.

Nifurtimox se debe administrar únicamente bajo estrecha supervisión médica y después de una evaluación de la relación beneficio-riesgo caso a caso en pacientes con antecedentes de lesión cerebral, convulsiones, enfermedades psiquiátricas (incluidas depresión, ansiedad o psicosis) o alteraciones graves del comportamiento.

### Pérdida de peso

La pérdida de peso es una reacción adversa frecuente de nifurtimox, al igual que el apetito disminuido y los trastornos gastrointestinales (ver sección 4.8).

Por lo tanto, se debe controlar el peso corporal cada 14 días, ya que es posible que haga falta ajustar la dosis (ver sección 4.2).

### Porfiria

El tratamiento con derivados de nitrofurano, como nifurtimox, podría desencadenar crisis de porfiria. Por lo tanto, nifurtimox se debe administrar bajo estrecha supervisión médica en pacientes con porfiria.

### Genotoxicidad, pruebas de embarazo y anticoncepción

Se ha demostrado la genotoxicidad de nifurtimox en humanos, *in vitro* en varias especies bacterianas y sistemas celulares de mamífero, e *in vivo* en roedores (ver secciones 4.6 y 5.3). Por lo tanto, se recomienda hacer pruebas de embarazo a mujeres con capacidad gestante antes de iniciar el tratamiento.

Las mujeres con capacidad gestante y los pacientes varones con parejas con capacidad gestante deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria máxima; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Alcohol

El uso concomitante de nifurtimox con alcohol está contraindicado (ver sección 4.3). Al igual que con otros nitrofuranos y compuestos nitroheterocíclicos, la ingestión de alcohol puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas. Por tanto, se debe interrumpir el consumo de alcohol durante el tratamiento.

### Interacciones farmacocinéticas

#### *Efecto de otras sustancias en nifurtimox*

No se han realizado estudios clínicos en los que se investiguen las interacciones de medicamentos con nifurtimox.

Según los datos *in vitro*, es poco probable que los inhibidores o inductores de las enzimas que metabolizan medicamentos (p. ej., citocromo P450 [CYP], uridina glucuronil transferasa [UGT]) y las proteínas transportadoras glucoproteína P (gp-P) o la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP) afecten a la exposición a nifurtimox (ver sección 5.2).

#### *Efecto de nifurtimox en otras sustancias*

No se han realizado estudios clínicos en los que se investigue el potencial de interacción de nifurtimox. Según los datos *in vitro*, no se prevé que nifurtimox y los metabolitos M-4 y M-6 produzcan interacciones con medicamentos en las que sean el fármaco causante por medio de la inhibición/inducción del CYP, ni que aumenten las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que sean sustratos de gp-P/BCRP/polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)/transportadores de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)/transportadores de aniones orgánicos (OAT)/transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) a una concentración plasmática terapéutica.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres con capacidad gestante/anticoncepción en hombres y mujeres

Según los hallazgos en animales y la genotoxicidad de nifurtimox (ver sección 5.3), nifurtimox puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres con capacidad gestante deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de nifurtimox. Se recomienda hacer pruebas de embarazo a mujeres con capacidad gestante antes de iniciar el tratamiento.

Los pacientes varones que tengan parejas femeninas con capacidad gestante deben usar preservativos durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de nifurtimox.

#### Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, en relación al uso de nifurtimox en mujeres embarazadas. Nifurtimox tiene potencial genotóxico y los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Lampit durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento inmediato con nifurtimox que no pueda posponerse hasta el parto.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma Lampit, se debe informar a la mujer del posible peligro para el feto.

#### Lactancia

Los datos limitados de la literatura publicada indican que nifurtimox se excreta en la leche materna con una exposición estimada a nifurtimox en lactantes amamantados por debajo de la dosis mínima recomendada para lactantes. Aunque en un número muy limitado de lactantes de mujeres tratadas con nifurtimox no se observaron efectos nocivos, no se puede excluir el riesgo en lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Lampit tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de nifurtimox en la fertilidad humana. En estudios en roedores se ha demostrado una alteración de la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de nifurtimox sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Nifurtimox puede provocar trastornos del sistema nervioso (como debilidad muscular, temblores, mareo y somnolencia), vértigo y trastornos psiquiátricos (como agitación y desorientación). Se desconoce la frecuencia de estos efectos adversos en adultos (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas en la población adulta se basan únicamente en datos postcomercialización (tabla 3). Por este motivo, no se conocen las frecuencias en la población adulta. Las reacciones adversas en la población pediátrica se basan en los resultados del ensayo clínico CHICO (tabla 4) y en los datos postcomercialización (tabla 3). Se proporcionan frecuencias para la población pediátrica, basadas en el ensayo clínico CHICO. Las reacciones adversas más frecuentes fueron vómitos, cefalea y disminución del apetito (muy frecuentes). El perfil de seguridad en la población adulta y pediátrica es consistente por lo general. Sin embargo, se prevé que la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas aumenten con la edad.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen las reacciones adversas procedentes de la vigilancia postcomercialización, basadas en publicaciones y en notificaciones espontáneas de nifurtimox en todos los grupos de edad. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se desconoce su frecuencia. Se utiliza el término de MedDRA más adecuado para describir una reacción determinada y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

**Tabla 3:** Reacciones adversas postcomercialización en todos los grupos de edad

<b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)</b>	<b>Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema Erupción Prurito Dermatitis Urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida anormal de peso Disminución del apetito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular Artralgia Mialgia
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia Neuropatías periféricas, incluida polineuropatía Parestesia Temblor Cefalea Mareo Convulsiones Somnolencia
Trastornos psiquiátricos	Apatía Agitación Ansiedad Irritabilidad Nerviosismo Desorientación Comportamiento psicótico Alteración del humor Trastorno del sueño, incluido insomnio
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga Malestar Pirexia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia

#### Población pediátrica

Las reacciones adversas observadas en el estudio fase III (Parte 1 de CHICO) con nifurtimox en pacientes pediátricos menores de 18 años con enfermedad de Chagas (n = 330) (ver sección 5.1) se enumeran en la siguiente tabla de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se ordenan por sus frecuencias. Se utiliza el término de MedDRA más adecuado para describir una reacción determinada y sus sinónimos y afecciones relacionadas. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 4:** Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos en el estudio fase III (Parte 1 de CHICO)

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Convulsiones Parestesia Temblor Somnolencia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal Dolor en la zona superior del abdomen Diarrea Náuseas	Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Fatiga Pirexia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia
Exploraciones complementarias		Disminución de peso	

#### 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

Una sobredosis podría provocar un aumento de la gravedad o la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento, especialmente trastornos del sistema nervioso. En caso de sobredosis, cualquier efecto adverso resultante se debe tratar de forma sintomática. No se dispone de antídoto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiprotozoarios, derivados del nitrofurano, código ATC: P01CC01

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de nifurtimox no se ha dilucidado por completo. En los estudios se indica que nifurtimox es transformado por nitrorreductasas de tipo I (insensibles al oxígeno) y de tipo II (sensibles al oxígeno) en metabolitos intermedios tóxicos (derivados de nitrilo) y especies reactivas del oxígeno (aniones superóxido y aniones radical nitro), respectivamente. Estos compuestos han demostrado propiedades inhibitorias y también inducen daño en el ADN y muerte celular de formas tanto intracelulares como extracelulares de *Trypanosoma cruzi*.

#### Actividad antimicrobiana

Nifurtimox es activo contra las formas intracelulares (amastigotes) y extracelulares (tripomastigotes y epimastigotes) de *T. cruzi*. Sin embargo, la sensibilidad de las cepas de *T. cruzi* a nifurtimox de diferentes regiones geográficas puede variar.

#### Mecanismo de resistencia

Los estudios *in vitro* sugieren un potencial desarrollo de resistencia a nifurtimox en *T. cruzi*, pero el mecanismo para el desarrollo de esta resistencia no se ha dilucidado por completo. La nitrorreductasa tripanosómica se considera decisiva. La pérdida de una copia del gen que la codifica, una mutación en dicho gen o la disminución de su expresión génica son suficientes para provocar una menor sensibilidad de *T. cruzi* frente a principios activos nitroheterocíclicos como nifurtimox. Además, se han descrito otros mecanismos de resistencia, como una menor entrada o una mayor salida de principios activos. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Pacientes pediátricos*

##### Parte 1 (CHICO): tratamiento con nifurtimox, incluido 1 año de seguimiento postratamiento

La seguridad y eficacia de nifurtimox para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes pediátricos desde recién nacidos a término (>2,5 kg al nacer) hasta <18 años se demostraron en un ensayo prospectivo con un grupo de control histórico con placebo. En este ensayo se incluyeron dos pautas posológicas paralelas, aleatorizadas y con doble enmascaramiento (nifurtimox durante 30 días y nifurtimox durante 60 días). Trescientos treinta pacientes pediátricos con demostración serológica de infección por *Trypanosoma cruzi* y sin síntomas cardíacos ni gastrointestinales relacionados con la enfermedad de Chagas se asignaron aleatoriamente (2:1) a tratamiento con nifurtimox durante 60 días (n = 219) o a tratamiento con nifurtimox durante 30 días (n = 111) y fueron objeto de seguimiento durante un año tras finalizar el tratamiento.

La variable principal de eficacia fue la respuesta serológica al tratamiento determinada como serorreducción (definida como una reducción  $\geq 20$  % de la densidad óptica medida mediante un ensayo de inmunoadsorción enzimática [ELISA] convencional en sujetos de  $\geq 8$  meses de edad en el momento de la aleatorización) o como seroconversión negativa (definida como concentración negativa de inmunoglobulina G, en sujetos de todas las edades) en dos ELISA convencionales al año de seguimiento postratamiento. Los resultados del análisis principal de eficacia y un control histórico con placebo obtenidos de dos publicaciones se describen en la siguiente tabla:



**Tabla 5:** Estado serológico mediante ELISA<sup>a</sup> convencional al año de seguimiento postratamiento después de un tratamiento de 60 días con nifurtimox (población completa de análisis)

	<b>Respuesta serológica al tratamiento</b>	<b>IC del 95%</b>
Nifurtimox durante 60 días (global)	72/219 (32,9%)	26,4%, 39,3%
Seroconversión negativa	10/72	-
Serorreducción	62/72	-
0-27 días de edad	3/4 (75,0%)	20,1%, 100%
De 28 días a <8 meses de edad	7/8 (87,5%)	58,3%, 100%
De 8 meses a <2 años de edad	14/17 (82,4%)	61,3%, 100%
De 2 años a <18 años de edad	48/190 (25,3%)	18,8%, 31,7%
Placebo en el grupo de control histórico <sup>b</sup>	2/44 (5%)	1%, 16%
Placebo en el grupo de control histórico <sup>c</sup>	3/65 (5%)	1%, 13%

IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> Incluye ELISA recombinante y ELISA de antígeno total purificado

<sup>b</sup> Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yamotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Oct;59(4):526-529.

<sup>c</sup> de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet.* 1996 Nov 23;348(9039):1407-13.

El análisis secundario de la variable principal de eficacia no mostró comparabilidad de la eficacia entre los tratamientos con nifurtimox de 60 y 30 días de duración, observándose una diferencia entre los grupos en la tasa de curación del 14,0% (IC del 95%: 3,7%, 24,2%) a favor de la pauta de 60 días.

Se notificaron acontecimientos adversos en el 72,4% (239/330) de los pacientes. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos fue mayor con la pauta de 60 días (75,3%) que con la pauta de 30 días (66,7%). Globalmente, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve (51,2%) o moderada (20,0%) (22,8% [50/219] de acontecimientos adversos moderados con la pauta de 60 días y 14,4% [16/111] de acontecimientos adversos moderados con la pauta de 30 días). Nifurtimox se interrumpió debido a un acontecimiento adverso en el 4,2% (14/330) de los pacientes (5,5% [12/219] con la pauta de 60 días y en el 1,8% [2/111] con la pauta de 30 días). Para obtener información sobre reacciones adversas, ver sección 4.8.

### Parte 2 (CHICO SECURE): seguimiento adicional de 3 años

Para determinar la tasa de conversión seronegativa en pacientes tratados con nifurtimox 4 años después de finalizar el tratamiento, 295 de los 330 pacientes pediátricos incluidos en la Parte 1 fueron objeto de seguimiento durante otros 3 años. La variable principal de eficacia fue la tasa de incidencia de conversión seronegativa confirmada mediante dos tipos de ensayo, ELISA recombinante y ensayo de hemaglutinación indirecta (HAI), en pacientes que fueron asignados aleatoriamente y recibieron al menos una dosis de la pauta de 60 días de nifurtimox durante la Parte 1. Los resultados de ambas pruebas debían ser negativos para considerar a un paciente como seroconversión negativa.

La tasa de seroconversión negativa fue del 0% en el grupo histórico de placebo. Los resultados de eficacia de la Parte 2 del ensayo (CHICO SECURE) relativos a la seroconversión negativa se describen en la siguiente tabla:

**Tabla 6:** Proporción de respondedores con seroconversión negativa y tasa de incidencia (IC del 95%) de seroconversión negativa 4 años después de finalizar el tratamiento de 60 días con nifurtimox (población completa de análisis)

	<b>Proporción de respondedores con seroconversión negativa</b>	<b>Persona-tiempo (años)<sup>a</sup></b>	<b>Tasa de incidencia<sup>b</sup> (IC del 95%)</b>
Total (N = 197)	16 (8,12%)	754	2,12% (1,21%, 3,45%)
≤2 años de edad (n = 30)	13 (43,33%)	89	14,61% (7,78%, 24,98%)
De >2 a ≤6 años de edad (n = 31)	1 (3,23%)	122	0,82 % (0,02%, 4,57%)
De >6 a ≤12 años de edad (n = 73)	2 (2,74%)	291	0,69 % (0,02%, 3,69%)
De >12 a <18 años de edad (n = 63)	0	252	0

IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> El total de personas-año es la estimación del número real de años en riesgo para todos los pacientes que contribuyeron al estudio.

<sup>b</sup> La tasa de incidencia es el número de casos nuevos de seroconversión negativa durante el período de estudio (es decir, 4 años después de finalizar el tratamiento con nifurtimox) dividido entre las personas-tiempo a riesgo.

Utilizando un ELISA F29 no convencional, el 64,80% (127/196) de los pacientes con resultado positivo en el ensayo al inicio del estudio y que se incorporaron en la Parte 2 presentaron seroconversión negativa durante el período de estudio de 4 años después de finalizar el tratamiento con nifurtimox (67,69% [88/130] para la pauta de tratamiento con nifurtimox durante 60 días y 59,09% [39/66] para la pauta de tratamiento con nifurtimox durante 30 días).

Se obtuvieron resultados positivos en la prueba qPCR en el 0,68% (2/295) de los pacientes (0,51% [1/197] para la pauta de tratamiento con nifurtimox durante 60 días y 1,02% [1/98] para la pauta de tratamiento con nifurtimox durante 30 días) en el seguimiento de 4 años posterior al tratamiento.

No se observaron indicios de miocardiopatía establecida en la evaluación mediante trazados electrocardiográficos (ECG) en ningún paciente.

Durante la Parte 2 (CHICO SECURE), un total de 19 mujeres participantes en el estudio dieron a luz a uno o más hijos. No se observó ningún caso de transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* (según resultados del ensayo de concentración microbiana [microhematocrito] y/o una prueba serológica con un ELISA convencional) en los 16 recién nacidos para los que estaban disponibles los resultados.

### *Pacientes adultos*

Los datos clínicos sobre la efectividad y seguridad de nifurtimox en pacientes adultos con enfermedad de Chagas se obtuvieron de un estudio observacional retrospectivo que abarcó el período comprendido entre 1954 y 1990. En este estudio se incluyeron un total de 1586 pacientes adultos: 1039 adultos fueron tratados con nifurtimox (71 pacientes con enfermedad de Chagas aguda y 968 pacientes con enfermedad de Chagas crónica) y 547 adultos permanecieron sin tratamiento (18 pacientes con enfermedad de Chagas aguda y 529 pacientes con enfermedad de Chagas crónica). De entre los pacientes con enfermedad de Chagas crónica, la media (DE) de edad fue de 32,4 (11,1) años (intervalo: 18-76) en los pacientes tratados y 40,3 (13,5) años (intervalo: 18-79) en los pacientes no tratados. La dosis diaria máxima media (DE) fue de 8,5 (1,2) mg/kg/día (intervalo: 3-20 mg/kg/día) en la enfermedad de Chagas crónica y la duración media (DE) del tratamiento fue de 48,3 (48,4) días.

La variable principal de efectividad fue la curación parasitológica en la enfermedad de Chagas crónica, definida como el cambio del resultado de la prueba de laboratorio a negativo medido por el mismo método que la prueba inicial (al inicio del estudio). Los resultados de la variable principal se describen en la siguiente tabla:

**Tabla 7:** Curación parasitológica en adultos con enfermedad de Chagas crónica

		<b>Pacientes tratados con nifurtimox (n = 968)</b>	<b>Pacientes no tratados (n = 529)</b>
Pacientes evaluables	N	473	129
	Acontecimientos	252 (53,3%)	61 (47,3%)
	Censura estadística	221 (46,7%)	68 (52,7%)
<b>Análisis principal<sup>a</sup></b>			
	Hazard Ratio (IC del 95%)	2,22 (1,61; 3,07)	
<b>Análisis de sensibilidad<sup>b</sup></b>			
	Hazard Ratio (IC del 95%)	1,29 (0,97; 1,73)	

IC = intervalo de confianza

Hazard ratio estimado mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox con ponderaciones solapadas

<sup>a</sup>: estratificado por el método de la prueba de laboratorio

<sup>b</sup>: estratificado por el índice de propensión

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción de una dosis oral de 120 mg de nifurtimox usando una presentación u otra (30 y 120 mg) fue similar cuando se administró con alimentos en pacientes adultos con Chagas. La variabilidad de la exposición (AUC) fue de media a baja (ver tabla 8). La exposición sistémica a nifurtimox fue similar cuando se administró en una suspensión acuosa o con los comprimidos enteros.

La biodisponibilidad aumenta sustancialmente cuando el medicamento se administra con alimentos (AUC en un 71%,  $C_{máx}$  en un 61%) en comparación con la administración en ayunas. Las concentraciones plasmáticas de nifurtimox alcanzaron niveles máximos a las 4 horas (2-8 horas) después de la administración con una comida hipercalórica rica en grasas, y a las 3 horas (0,5-6,1 horas) en ayunas.

**Tabla 8:** Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos de nifurtimox (media geométrica / coeficiente de variación [%]) después de una dosis oral única de 120 mg administrada con alimentos y en ayunas en pacientes adultos con enfermedad de Chagas

Forma de administración	Administración con alimentos			Administración en ayunas
	4 comprimidos de 30 mg	1 comprimido de 120 mg	4 comprimidos de 30 mg en suspensión acuosa	4 comprimidos de 30 mg
Parámetro	N = 24	N = 24	N = 12	N = 35
AUC [ $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ]	2670 (25,8)	2550 (25,0)	2630 (21,8)	1480 (40,4)
$C_{máx}$ [ $\mu\text{g/l}$ ]	518 (40,2)	509 (37,9)	434 (31,2)	277 (36,7)
$t_{máx}^a$ [h]	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-8,0)	3,0 (0,5-6,1)
$t_{1/2}$ [h]	2,63 (23,1)	2,85 (30,2)	3,61 (37,3)	3,07 (34,6)

<sup>a</sup> Mediana (rango)

### Distribución

A partir de investigaciones en animales se determina que las concentraciones en sangre y en la mayoría de órganos y tejidos son similares.

La unión de nifurtimox a las proteínas plasmáticas humanas es baja (fracción libre del 58%).

Nifurtimox atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Nifurtimox se distribuye en la leche materna humana. Los datos limitados de la literatura indican que la mediana de las concentraciones de nifurtimox fue de 2,15 mg/l (rango intercuartílico (RIC) 1,32-4,55) en la leche materna. La mediana de la proporción leche/plasma fue de 16 (rango 8,75-30,25). La mediana relativa de la dosis infantil de nifurtimox (suponiendo una toma diaria de leche materna de 150 ml/kg/día) fue del 6,7% de la dosis materna/kg/día (RIC 2,35-7,19%).

### Biotransformación

El recambio metabólico de nifurtimox está mediado por nitrorreductasas que catalizan la reducción de la fracción de nitrofurano de nifurtimox. En presencia de nitrorreductasa bacteriana recombinante se observó una rápida biotransformación a un nitrilo saturado y muy probablemente a dos nitrilos insaturados.

Además, los procesos no enzimáticos predominantemente reductores y el ataque nucleofílico directo de, por ejemplo, compuestos que contienen tiol, parecen ser las principales vías de degradación de nifurtimox. Nifurtimox no es un sustrato de las enzimas metabolizadoras de medicamentos típicas (p. ej., CYP, UGT). Además de varios metabolitos menores, en investigaciones exploratorias en plasma humano se identificaron dos metabolitos farmacológicamente inactivos (M-4, M-6) con una exposición significativa. M-4 es un conjugado reordenado de nifurtimox con cisteína con una semivida de aproximadamente 28 horas y M-6 se forma probablemente por escisión hidrolítica de la fracción de hidrazona con una semivida de aproximadamente 10 horas.

### Eliminación

Las estimaciones de la media geométrica (%CV) para la semivida de eliminación de nifurtimox variaron entre 2,6 y 3,6 horas (23-37%) (ver tabla 8 anterior).

Tras la administración con alimentos, al menos el 44,2% de la dosis (27% en ayunas) se recupera en la orina en forma de diversos metabolitos resultantes principalmente de procesos de reducción no enzimáticos y del ataque nucleofílico directo de, por ejemplo, compuestos que contienen tiol. Los principales metabolitos que contribuyen a la eliminación renal son el M-4 (6 y 12% de la dosis, en ayunas frente a con alimentos) y el M-6 (14 y 21% de la dosis, en ayunas frente a con alimentos). Además, se encuentran pequeñas cantidades de M-5 (aducto de *N*-acetilcisteína) mayores que de M-1 (nitrilo saturado), de M-2 mayores que de M-3 y de otros metabolitos no identificados (>20), así como trazas del compuesto inalterado (menos del 0,1% de la dosis).

No se ha evaluado la eliminación biliar y fecal de nifurtimox y sus metabolitos.

Según datos *in vitro*, nifurtimox no es un sustrato de las proteínas de transporte de salida gp-P (glucoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia en el cáncer de mama).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se ha investigado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de nifurtimox.

Los datos limitados de la literatura publicada sugieren que las concentraciones sanguíneas de nifurtimox pueden aumentar en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis (ver sección 4.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha investigado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de nifurtimox (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Farmacología de seguridad y toxicidad tras dosis repetidas

La inhibición *in vitro* de los canales hERG (IC<sub>50</sub> de 98 µM) se demostró en concentraciones ~38 veces mayores que la exposición en humanos, con una dosis única de 15 mg/kg de nifurtimox. En un estudio

cardiovascular en perros conscientes monitorizados por telemetría, los intervalos QTc aumentaron ligeramente con una  $C_{\text{máx}}$  plasmática de nifurtimox asociada a una dosis de 80 mg/kg (5,4  $\mu\text{g/ml}$ ), que es  $\sim 7$  veces el valor clínico de la  $C_{\text{máx}}$  en sujetos humanos sanos a los que se administró una dosis única de 15 mg/kg de nifurtimox. En el mismo estudio, se observaron reducciones dependientes de la dosis del 10-20 % en la presión arterial sistólica y cambios compensatorios en la frecuencia cardíaca.

Se observaron signos clínicos de alteración del SNC después de la administración oral repetida de  $\geq 100$  mg/kg a ratas ( $\sim 1,1$  veces la dosis equivalente en humanos [DEH] basada en la superficie corporal) o 60 mg/kg a perros ( $\sim 2,2$  veces la DEH). Se observaron espongiosis, proliferación de neurogliocitos, signos de degeneración de las células nerviosas e hiperplasia vascular en ratas que recibieron 150 mg/kg ( $\sim 1,6$  veces la DEH) y/o perros que recibieron  $\geq 240$  mg/kg ( $\sim 8,9$  veces la DEH).

### Genotoxicidad y carcinogenicidad

La genotoxicidad de nifurtimox se ha demostrado en humanos, *in vitro* en varias especies bacterianas y sistemas celulares de mamíferos e *in vivo* en roedores. Nifurtimox fue mutágeno en un ensayo de Ames. Nifurtimox fue genotóxico en linfocitos humanos en un ensayo de micronúcleos *in vitro*.

### Toxicidad para la reproducción

Se observó atrofia del epitelio germinal testicular en ratas después de la administración repetida de 25 mg/kg durante 4 semanas, que es aproximadamente 0,5 veces la dosis equivalente en humanos máxima recomendada (DEHMR según la comparación de la superficie corporal). En otro estudio, la fertilidad se vio completamente afectada en ratas macho a las que se administró de 30 a 60 mg/kg/día de nifurtimox durante 10 semanas antes del apareamiento, pero la fertilidad en hembras no se vio afectada con la misma pauta posológica. En un estudio de recuperación, 11 semanas después del final de la administración, la fertilidad todavía estaba inhibida en el 75 % de las ratas macho a las que se administró nifurtimox durante 32 semanas, lo que indica una falta de reversibilidad completa. Se consideró que la dosis de nifurtimox en ratas macho no asociada a una inhibición de la fertilidad era  $\leq 30$  mg/kg/día, que es  $\sim 0,5$  veces la DEHMR. Además, la administración de nifurtimox a ratones en pautas posológicas que variaban entre 10 y 250 mg/kg durante 5 días provocó una formación anómala de la cabeza de los espermatozoides. En un estudio de seguimiento, la espermatogénesis en ratones macho libres de patógenos específicos se inhibió mediante la administración de  $\sim 120$  y 224 mg/kg (1 a 2 veces la DEHMR) durante 14 días, pero se revirtió por completo 9 semanas después del último tratamiento.

En estudios embrionales preliminares, se administró a ratones y ratas preñadas dosis de 20, 50 y 125 mg/kg/día de nifurtimox durante la organogénesis. El peso corporal materno se redujo significativamente en los grupos posológicos de 50 y 125 mg/kg/día en ratas, pero no en ratones. No se notificaron malformaciones fetales en ninguna de las dos especies, pero el peso fetal medio se redujo significativamente en el grupo posológico de 125 mg/kg/día en ratones y en los grupos posológicos de 50 y 125 mg/kg/día en ratas. No se observó toxicidad materna en ratones con 125 mg/kg/día ni en ratas con 20 mg/kg/día (respectivamente, aproximadamente igual o 0,3 veces la DHMR según la comparación de la superficie corporal). No se observaron efectos fetales adversos en ratones con una dosis de 50 mg/kg/día o en ratas con una dosis de 20 mg/kg/día (respectivamente equivalentes a 0,4 o 0,3 veces la DHMR según la comparación del área de superficie corporal).

En un estudio embrionofetal conforme a las BPL, se administró a conejas preñadas 5, 15 y 60 mg/kg/día de nifurtimox durante la organogénesis. La dosis alta (igual a la DEHMR) se asoció a toxicidad materna, incluida una reducción del peso corporal y del consumo de alimentos, así como a abortos en 8/20 madres. El número medio de fetos vivos/camada y el porcentaje de fetos vivos por implantaciones totales por grupo fueron significativamente menores en los grupos de dosis intermedia (0,5 veces la DEHMR) y alta en comparación con el grupo de control. La administración de nifurtimox se asoció a una mayor incidencia de malformaciones óseas (fusión de cuerpos vertebrales caudales) en fetos del grupo de dosis bajas que recibieron 5 mg/kg/día (0,2 veces la DEHMR). No se observó toxicidad materna con 15 mg/kg/día, que es aproximadamente 0,5 veces la DEHMR.

En un estudio pre y posnatal, se administró a ratas hembra preñadas 15, 30 y 60 mg/kg/día de nifurtimox durante la organogénesis y la lactancia. Los hallazgos maternos incluyeron una reducción del peso corporal materno en las madres que recibieron dosis altas durante la gestación y, en menor grado, durante la lactancia. En la descendencia de primera generación, el peso corporal se redujo significativamente en machos y hembras en el grupo de dosis alta durante los períodos de lactancia y poslactancia. El desarrollo físico, la función neurológica y la reproducción de la descendencia de primera generación no variaron sustancialmente en los grupos de tratamiento con nifurtimox, pero entre el 5 % y el 20 % de la descendencia masculina en todos los grupos de tratamiento con nifurtimox presentaron testículos ligeramente pequeños. No se observaron efectos adversos maternos ni fetales en las crías hembra de primera generación con 30 mg/kg/día (0,5 veces la DEHMR), ni se observaron efectos fetales adversos en el desarrollo de las crías macho con 15 mg/kg/día (0,2 veces la DEHMR).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Almidón de maíz  
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra  
Laurilsulfato de sodio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años. Después de la primera apertura: utilizar en los 67 días posteriores.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Mantener el frasco perfectamente cerrado. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No retirar el desecante.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Lampit se presenta en frascos de polietileno de alta densidad de 90 ml que contienen 100 comprimidos con un tapón a prueba de niños con inserto de sellado (sello de inducción) y un desecante.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer Hispania, S.L.  
Av. Baix Llobregat, 3-5  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.506

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Junio 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>).