

## LAMPIT® Comprimidos

### ► Laboratorio

BAYER

### ► Drogas

Nifurtimox

### ► Vea también

Antiinfecciosos de Uso Sistémico : Antiprotozoarios

### ► Información farmacológica

- ☒ **Composición:** Cada comprimido contiene: Nifurtimox 120 mg.
- ☒ **Descripción: Forma farmacéutica:** Comprimido amarillo redondo, biconvexo, con marca en cruz \* por un lado (lado inferior) y '120' impreso en bajorrelieve por el otro (lado superior). \* La marca en cruz es únicamente para fragmentar el comprimido y facilitar su ingestión, no para dividirlo en dosis equivalentes. **Nombre químico:** 3-metil-4-(5'-nitrofurfuriliden-amino)-tetrahydro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido. **Fórmula empírica:** C<sub>10</sub> H<sub>13</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub> S. **Peso molecular:** 287.29. **Estructura química:** Ver Tabla
- ☒ **Acción Terapéutica: Grupo farmacoterapéutico:** Derivados de nitrofuranos. *Código ATC:* P01CC01.
- ☒ **Indicaciones:** Lampit está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), cuya causa es *Tripanosoma cruzi*.
- ☒ **Propiedades: Propiedades farmacodinámicas: Mecanismo de acción:** La actividad antitripanosómica de nifurtimox no ha sido dilucidada por completo, pero investigaciones recientes han demostrado que la nitrorreductasa tripanosómica tipo I cataliza la reducción de nifurtimox a un derivado nitrílico de cadena abierta, no saturado, sin demanda de oxígeno. Este nitrilo posee propiedades significativas de inhibición del crecimiento que actúan contra el parásito. Además, se demostró que los extractos de tripanosoma tratado con nifurtimox generaron aniones superóxido y radicales nitro aniónicos. Esto es mediado por nitrorreductasas tipo II en demanda de oxígeno y es la base de la acción que mata a los parásitos, pues el estrés oxidante inducido por la nitrorreductasa ataca selectivamente al parásito debido a que el sistema de defensa antioxidante de este es menos evolucionado. En resumen, nifurtimox posee dos sustratos enzimáticos, las nitrorreductasas tipo I y tipo II, que actúan en forma independiente o dependiente del oxígeno, y ambas son responsables de la actividad antitripanosómica de nifurtimox. **Propiedades farmacocinéticas: Absorción:** Nifurtimox se absorbe casi por completo después de la administración oral. Las concentraciones máximas se alcanzan de 1 a 3 horas después de tomar el medicamento. **Distribución:** Según las investigaciones en animales, se concluye que las concentraciones en riñones, hígado, pulmones, paredes de la aorta, glándulas suprarrenales, tiroides y glándula de Cowper son ligeramente mayores en comparación con las del plasma. Nifurtimox atraviesa la barrera placentaria y también la barrera sanguino-cerebral. Aproximadamente 39% de nifurtimox se une a proteínas del plasma humano. Según las estimaciones de farmacocinética de poblaciones, se concluye que la excreción hacia la leche materna es baja (0.2% de la dosis maternal ajustada por peso) y muy inferior a las exposiciones que se alcanzan en los lactantes tratados para la enfermedad de Chagas. **Metabolismo:** Nifurtimox se metaboliza casi por completo. Se ha detectado en orina la presencia de metabolitos básicos, ácidos y neutros, pero estos no han sido identificados estructuralmente. La enzima nitrorreductasa presente en *E. coli* en los intestinos humanos forma el radical nitro aniónico (R-NO<sub>2</sub>-). Este radical también ha sido confirmado dentro de células intactas de *T. cruzi* expuestas a nifurtimox. Se estimuló la formación de superóxido y peróxido de hidrógeno, lo que contribuye sustancialmente a la actividad antiparasitaria de nifurtimox (sesión informativa de la Administración de Drogas y Alimentos [Food and Drug Administration, FDA]). **Eliminación:** Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente, con una semivida de 2 a 5 horas, y

dejan de ser detectables 24 horas después de tomar el medicamento. Hasta 1% de la dosis se excreta con la orina en forma de medicamento intacto. Tras la administración oral e intravenosa a ratas y perros, se determinó una relación de eliminación urinaria/fecal de 1.5 a 1.7 en las ratas, y de aproximadamente 1.2 en los perros. **Información adicional sobre poblaciones especiales:** *Pacientes con disfunción renal:* En los pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina < 11 ml/min), el AUC y la C<sub>máx</sub> de nifurtimox aumentaron moderadamente por un factor de menos de 2 en comparación con los datos de sujetos sanos, mientras que la semivida permaneció constante. **Datos preclínicos sobre seguridad:** *Toxicidad sistémica:* No se ha observado ningún efecto farmacológico relevante en una variedad de modelos, in vitro e in vivo, diseñados para estudiar efectos potenciales de nifurtimox sobre las funciones del sistema nervioso central (Central Nervous System, CNS), la circulación, el riñón, el aparato digestivo y la coagulación de la sangre. Entre estos figuran modelos farmacológicos especializados de catalepsia, actividad anticonvulsiva, dilatación de pupilas, presión sanguínea, posibles efectos inhibitorios contra la estimulación por histamina, acetilcolina o nicotina, actividad laxante, coleresis y trombelastografía. En general, nifurtimox es bien tolerado después de una sola dosis oral. La dosis letal mínima en ratones y ratas fue de 3200 mg/kg (ca. 160 veces la dosis máxima en humanos, que es de 20 mg/kg/día). Se observaron signos clínicos de alteración del CNS tras la administración oral repetida de  $\geq 100$  mg/kg en ratas o 60 mg/kg en perros. Se observó espongiosis, proliferación de células de la glía, signos de degeneración neuronal e hiperplasia vascular en ratas tratadas con  $\geq 400$  mg/kg y/o perros tratados con  $\geq 240$  mg/kg. **Fertilidad masculina:** Se observó atrofia del epitelio germinal testicular en ratas tras la administración reiterada de  $\geq 100$  mg/kg por 13 semanas o  $\geq 50$  mg/kg por 26 semanas. En un estudio de seguimiento, la espermatogénesis de ratones machos sin patógenos específicos (specific pathogen free, SPF) (20 animales/grupo de dosis) fue inhibida por la administración de aproximadamente 120 y 224 mg/kg durante 14 días, pero esto se revirtió por completo 9 semanas después del último tratamiento. Ni la fertilidad ni la capacidad de reproducción sufrieron deterioro en ratas machos y hembras tratadas hasta con 300 partes por millón (ppm) (equivalentes a 15 a 30 mg/kg/día) durante 10 semanas. No obstante, el apareamiento cruzado entre ratas hembra sin tratar y ratas macho tratadas, y viceversa, demostró que la inhibición de la reproducción debida a la disminución de la fertilidad se presentó únicamente en los machos tratados con ca.  $\geq 30$  mg/kg. Durante pruebas de apareamiento adicionales tras períodos sin tratamiento de 4 y 11 semanas, alrededor de 75% de las ratas permanecían estériles. **Toxicidad embrionaria y reproductiva:** En estudios con ratas preñadas que recibieron dosis de hasta 20 mg/kg/día, y con ratones hembra preñadas que recibieron dosis de hasta 50 mg/kg/día, no se demostró que hubiera inhibición del desarrollo embrionario y fetal. Sin embargo, las dosis  $\geq 50$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 125$  mg/kg/día en ratones ocasionaron retraso del crecimiento de los fetos. En ninguna de estas especies hubo evidencias de teratogenicidad. En las conejas preñadas que recibieron nifurtimox diariamente durante la organogénesis, la administración de 60 mg/kg provocó aborto y tuvo otros efectos intrauterinos, como retraso del desarrollo esquelético (retardos/variaciones) y una ligera demora de la osificación del frontal y los parietales. En este estudio no hubo pruebas de teratogenicidad. Pese a una ligera reducción en el consumo de alimentos de las hembras tratadas con 15 mg/kg/día, el nivel sin eventos adversos observados (no-observed adverse effect level, NOAEL) que se determinó en este estudio fue de 15 mg/kg/día para toxicidad materna sistémica y desarrollo intrauterino. Este NOAEL es ligeramente superior al nivel posológico estándar de nifurtimox en humanos adultos (10 mg/kg/día). Por el contrario, el nivel posológico mínimo que ocasionó embriotoxicidad en ratas (50 mg/kg/día) superó en 5 veces la dosis máxima en humanos adultos. **Genotoxicidad y carcinogenicidad:** Nifurtimox demostró un potencial genotóxico significativo en bacterias, sin diferencia en cuanto a potencia, al agregar un sistema de activación metabólica (fracción S9) (Ferreira y Ferreira, 1986; Nagel y Nepomnaschy, 1983; Nagel, 1986; Ohnishi y cols., 1980). Desde el punto de vista mecanístico, se demostró que la genotoxicidad en bacterias se debe a enzimas nitrorreductasas específicas, las cuales se encuentran con muy poca frecuencia en mamíferos. El potencial genotóxico de nifurtimox en los mamíferos es muy discutible, pues no se dispone de resultados concluyentes. Con base en los conocimientos actuales, puede concluirse que nifurtimox podría ser una genotoxina débil in vivo. Esto coincide con el mecanismo de acción de nifurtimox, el cual sugiere que el estrés oxidante inducido por la vía de la nitrorreductasa tipo II es la causa

de la genotoxicidad en dosis altas. En un estudio de por vida en ratas Wistar, la administración oral de nifurtimox redujo la frecuencia de tumores malignos (de 36% a 12%) en las hembras que murieron, pero aumentó la incidencia de la cantidad de tumores benignos (como fibroadenoma de la glándula mamaria, fibroma de la glándula mamaria, hemangioma suprarrenal), en comparación con los animales de control tratados con solución salina. En los machos, la frecuencia de tumores malignos (adenocarcinoma de la vesícula biliar, carcinoma de la vejiga urinaria) superó la de los animales de control. En un bioensayo mecanístico de cáncer acelerado, nifurtimox no exhibió actividades de inicio carcinógeno en hígado, riñón, vejiga urinaria y glándula mamaria, ni en ningún otro tejido de ratas de ambos sexos, lo cual sugiere que nifurtimox carece en absoluto del efecto de inicio carcinógeno característico de un carcinógeno reactivo al ADN. Esto apoya la conclusión de que una posible actividad mutágena débil de nifurtimox no se traduce en efectos carcinógenos.

- ☒ **Posología: Método de administración:** *Para uso oral:* Los comprimidos de Lampit se deben administrar 3 veces al día (para la dosis recomendada, ver 'Tabla 1'), después de las comidas. A los niños pequeños que no puedan tragar los comprimidos enteros se les puede dar Lampit pulverizado y mezclado con un poco de comida. **Pauta posológica:** Las siguientes dosis diarias totales se recomiendan para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos: **Tabla 1: Dosis diarias totales en función del peso corporal. Grupo por peso corporal Dosis diaria total de nifurtimox [mg/kg de peso corporal]:** Adultos \* (más de 60 kg): 8-10; Adolescentes \* (40 a 60 kg): 12.5-15; Niños pequeños \*\* y niños (menos de 40 kg): 15-20. \*Las dosis para adultos con peso corporal inferior a 60 kg se deben calcular en función de la dosis diaria recomendada para los adultos, y no de la dosis para adolescentes. \*\* A los niños pequeños que no puedan tragar los comprimidos enteros se les puede dar Lampit pulverizado y mezclado con un poco de comida. Es muy importante evitar la ingestión de dosis mayores que las indicadas para cada caso; la dosificación se debe basar en el peso corporal y la edad real del paciente. Si el peso corporal del paciente supera en 10% o más los límites normales, la dosificación se debe basar en el peso teórico correspondiente a la estatura del paciente. Si el peso corporal disminuye durante el tratamiento, se debe ajustar la dosis en forma proporcional (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- ☒ **Efectos Colaterales:** Las reacciones adversas al medicamento se basan en publicaciones e informes espontáneos jerarquizados mediante la clasificación de órganos del sistema del Diccionario Médico para Actividades Normativas (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (en el orden internacional convenido). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización, y para las cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran con una frecuencia "Desconocida". **Clase de órgano o sistema (MedDRA)/Frecuencia: Desconocida:** *Trastornos del oído y del laberinto:* Vértigo. *Trastornos gastrointestinales:* Dolor abdominal; náuseas; vómitos. *Trastornos del metabolismo y la nutrición:* Adelgazamiento anormal; disminución del apetito. *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:* Debilidad muscular. *Trastornos del sistema nervioso:* Amnesia; polineuropatía; parestesia; temblores. *Trastornos psiquiátricos:* Apatía; nerviosismo; comportamiento psicótico; trastorno del sueño.
- ☒ **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a nifurtimox o a cualquier hidantoína, o a cualquiera de los excipientes. Alcoholismo crónico. Porfiria. Insuficiencia hepática grave. Embarazo (ver 'Embarazo y lactancia').
- ☒ **Advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo: Información adicional sobre poblaciones especiales:** *Niños y adolescentes:* La eficacia y la seguridad de Lampit ya están establecidas para todos los grupos de edades, desde 1 año hasta el adolescente. Para conocer las dosis recomendadas, ver Tabla 1. *Pacientes geriátricos:* En los pacientes geriátricos, la tolerabilidad de Lampit puede ser menor en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe considerar una reducción proporcional de la dosis si se presentan reacciones adversas. *Pacientes con disfunción hepática:* No se dispone de información sobre la farmacocinética de nifurtimox en pacientes con insuficiencia hepática. En vista del metabolismo conocido del medicamento, puede haber aumento de las concentraciones sanguíneas de nifurtimox en los pacientes con insuficiencia hepática, lo que eleva el riesgo de que se presenten

eventos adversos. La dosis se debe reducir si se presentan tales eventos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). El uso de Lampit está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones). **Pacientes con disfunción renal:** En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 11 ml/min) se han observado aumentos moderados de menos de un factor de 2, para las medias de  $C_{m\acute{a}x}$  y área bajo la curva (area under the curve, AUC), en comparación con los sujetos sanos, pero no se han detectado diferencias significativas en la semivida. Puesto que las concentraciones sanguíneas más altas de nifurtimox pueden aumentar el riesgo de eventos adversos, la dosis se debería reducir en caso de presentarse dichos eventos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Duración del tratamiento:** La duración del tratamiento es de 60 a 90 días y no debe pasar de 120 días. Para prevenir el recrudecimiento de la infección, especialmente de la forma tisular de *Tripanosoma cruzi* (fase de leishmania), es importante que los pacientes continúen con el tratamiento hasta completarlo. En el caso de pacientes con antecedentes de lesión cerebral, crisis convulsivas, enfermedad psiquiátrica, alteraciones graves de la conducta o dependencia alcohólica, Lampit se debe administrar únicamente bajo supervisión médica estrecha. Se debe evitar la ingestión de alcohol, ya que éste puede aumentar la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas (ver 'Interacciones con otros productos médicos y otras formas de interacción'). La irritación gastrointestinal se puede reducir con el uso simultáneo de hidróxido de aluminio. Durante el tratamiento, el paciente puede perder el apetito, lo que se podría traducir en pérdida de peso. Por lo tanto, conviene verificar el peso corporal cada 14 días, ya que puede ser necesario ajustar la dosis (ver Posológica). Se debe reducir la dosis en presencia de perturbaciones neurológicas u otras manifestaciones de intolerancia. Es posible que las concentraciones sanguíneas de nifurtimox se eleven en los pacientes con insuficiencia renal grave, así como en los pacientes con disfunción hepática, lo que aumenta el riesgo de que sufran eventos adversos. La dosis se debe reducir en consecuencia si se presentan tales eventos (ver Pacientes con disfunción renal y Pacientes con disfunción hepática).

- ☒ **Precauciones:** Advertencias y precauciones especiales de empleo: **Embarazo:** No existen datos sobre el uso de nifurtimox en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Lampit está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo (ver Contraindicaciones). El uso de Lampit no se recomienda durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. Se debe realizar una evaluación de riesgo/beneficio antes de recetar Lampit a una mujer embarazada en el segundo y tercer trimestre del embarazo, teniendo en consideración el beneficio de la terapia para la mujer y el riesgo potencial para el feto. **Lactancia:** Nifurtimox se excreta en la leche humana en cantidades desconocidas; sobre la base de las estimaciones de farmacocinética de poblaciones, la exposición diaria media de los niños pequeños equivale a menos de 0.2% de la dosis materna, ajustada por peso, en una relación de leche/plasma de 1. Se debe realizar una evaluación de riesgo/beneficio al decidir si se interrumpe la lactancia o se interrumpe la terapia con Lampit, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la madre. **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:** No se sabe de ningún efecto, pero debido a la posible presencia de eventos adversos, como debilidad muscular y temblores (ver Efectos colaterales), estos pueden afectar la capacidad del paciente para conducir vehículos y usar máquinas.
- ☒ **Interacciones Medicamentosas:** La ingestión de alcohol puede aumentar la frecuencia y gravedad de los eventos adversos (ver 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').
- ☒ **Sobredosificación:** En caso de sobredosis, cualquier reacción adversa resultante debe ser tratada en forma sintomática.
- ☒ **Incompatibilidades:** Ninguna.
- ☒ **Conservación:** Mantener en su envase original, protegido del calor y la humedad.
- ☒ **Presentaciones:** Envase conteniendo 100 comprimidos.