



## FICHA TÉCNICA: Información para el Profesional de la Salud

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO****TAKINOX® 500mg Comprimido Recubierto**

Nitazoxanida 500mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Nitazoxanida ..... 500 mg.

Excipientes ..... c.s.

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido Recubierto

**4. DATOS CLINICOS****4.1. Indicaciones Terapéuticas****Diarrea causada por *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium parvum*:**TAKINOX® 500mg Comprimido Recubierto (pacientes de 12 años y mayores) están indicados para el tratamiento de la diarrea causada por *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium parvum*.Limitaciones de usoNo se ha demostrado que Takinox® 500mg Comprimido Recubierto sea efectivo para el tratamiento de la diarrea causada por *Cryptosporidium parvum* en pacientes infectados por VIH o inmunodeficientes [consulte Estudios clínicos - Diarrea causada por C. parvum].**4.2. Posología y Forma de Administración****Dosis recomendada e instrucciones de administración importantes**Instrucciones de administración importantes para pacientes pediátricos de 11 años de edad o menores:

Nitazoxanida 500mg Comprimido Recubierto no debe administrarse a pacientes pediátricos de 11 años de edad o menores porque un solo comprimido contiene una cantidad mayor de nitazoxanida que la dosis recomendada en este grupo de edad pediátrica.

**Tabla 1. Dosis recomendada**

| Edad              | Dosis                                                                                                                                                                                     | Duración |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 - 3 años        | 5 mL de Nitazoxanida 100mg/5mL Suspensión Oral (100 mg de nitazoxanida) cada 12 horas con alimento                                                                                        | 3 días   |
| 4 - 11 años       | 10 mL de Nitazoxanida 100mg/5mL Suspensión Oral (200 mg de nitazoxanida) cada 12 horas con alimento                                                                                       |          |
| 12 años y mayores | Un comprimido recubierto de Nitazoxanida (500 mg de nitazoxanida) cada 12 horas con alimentos o 25 mL de Nitazoxanida Suspensión oral (500 mg de nitazoxanida) cada 12 horas con alimento |          |

**Forma de administración**

Vía oral.

### 4.3. Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad**

Nitazoxanida 500mg Comprimido Recubierto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previa a la nitazoxanida o cualquier otro ingrediente de la formulación.

### 4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo

- **Uso pediátrico**

La seguridad y eficacia de Nitazoxanida Comprimido Recubierto para el tratamiento de la diarrea causada por *G. lamblia* o *C. parvum* en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad se ha establecido en base a tres (3) estudios controlados aleatorizados con 47 sujetos pediátricos tratados con Nitazoxanida 500 mg Comprimido Recubierto.

Un solo comprimido recubierto de Nitazoxanida contiene una cantidad mayor de nitazoxanida que la recomendada para su uso en pacientes pediátricos de 11 años o menos. [ver Posología y Forma de Administración (4.2)].

- **Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de Nitazoxanida Comprimido Recubierto no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, al prescribir Nitazoxanida Comprimido Recubierto, se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos en pacientes de edad avanzada.

- **Insuficiencia renal y hepática**

No se ha estudiado la farmacocinética de la nitazoxanida en pacientes con función renal o hepática comprometida.

- **Pacientes Inmunodeficientes o infectados por VIH**

No se han estudiado Nitazoxanida Comprimido Recubierto para el tratamiento de la diarrea causada por *G. lamblia* en pacientes inmunodeficientes o infectados por VIH. No se ha demostrado que Nitazoxanida Comprimido Recubierto sea superior al placebo para el tratamiento de la diarrea causada por *C. parvum* en pacientes inmunodeficientes o infectados por VIH [ver Estudios clínicos].

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

#### Medicamentos con alta unión a proteínas e índices terapéuticos estrechos

Tizoxanida (el metabolito activo de la nitazoxanida) se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99,9 %). Por lo tanto, se deben controlar las reacciones adversas cuando se administra nitazoxanida simultáneamente con otros medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas e índices terapéuticos estrechos, ya que puede producirse competencia por los sitios de unión (p. ej., warfarina).

### 4.6. Embarazo y Lactancia

#### Embarazo

#### Resumen de riesgos

No existen datos sobre el uso de Nitazoxanida en mujeres embarazadas que indiquen un riesgo asociado con el medicamento. No se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad en estudios de reproducción animal con la administración de nitazoxanida a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis a exposiciones de 30 y 2 veces, respectivamente, la exposición a la dosis máxima recomendada para humanos de 500 mg dos veces al día en función del área de superficie corporal (ASC). En la población general de los EE. UU., el riesgo de base

estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en animales*

Se administró nitazoxanida por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 200, 800 o 3200 mg/kg/día en los días de gestación 6 a 15. Nitazoxanida no produjo evidencia de toxicidad materna sistémica cuando se administró una vez al día por sonda oral a ratas hembras preñadas en niveles de hasta 3200 mg/kg/día durante el período de organogénesis.

En conejos, se administró nitazoxanida en dosis de 0, 25, 50 o 100 mg/kg/día en los días de gestación 7 a 20. El tratamiento oral de conejas preñadas con nitazoxanida durante la organogénesis resultó en una toxicidad materna mínima y ninguna anomalía fetal externa.

#### Lactancia

##### Resumen de riesgos

No hay información disponible sobre la presencia de nitazoxanida en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de Nitazoxanida, de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a Nitazoxanida o a la condición materna subyacente.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones Adversas**

##### **1. Experiencia en ensayos clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Nitazoxanida se evaluó en 2177 sujetos no infectados por VIH de 12 meses de edad o más que recibieron Nitazoxanida Comprimido Recubierto en la dosis recomendada durante al menos tres días.

En ensayos clínicos controlados agrupados que incluyeron a 536 sujetos no infectados por VIH tratados con Nitazoxanida Comprimido Recubierto, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor abdominal, dolor de cabeza, cromaturia y náuseas ( $\geq 2\%$ ).

Los datos de seguridad se analizaron por separado para 280 sujetos no infectados por VIH  $\geq 12$  años de edad que recibieron Nitazoxanida en la dosis recomendada durante al menos tres días en 5 ensayos clínicos controlados con placebo y para 256 sujetos no infectados por VIH de 1 a 11 años de edad en 7 ensayos clínicos controlados. No hubo diferencias entre las reacciones adversas informadas para los sujetos tratados con Nitazoxanida en función de la edad.

##### **2. Experiencia Postcomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Nitazoxanida. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. La siguiente es una lista de reacciones adversas informadas espontáneamente con Nitazoxanida Comprimido Recubierto que no se incluyeron en las listas de ensayos clínicos:

- *Trastornos gastrointestinales*: diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- *Trastornos del sistema nervioso*: mareos.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: disnea.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: erupción cutánea, urticaria.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 Anexo 133 o al correo electrónico: farmacovigilanciaperu@eurofarma.com

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **4.9. Sobredosis**

Se dispone de información limitada sobre la sobredosis de nitazoxanida. En caso de sobredosis, puede ser adecuado un lavado gástrico poco después de la administración oral. Los pacientes deben ser observados y se les debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Nitazoxanida. Debido a que la nitazoxanida se une en gran medida a las proteínas (>99,9%), es poco probable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas del medicamento.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiprotozoarios. Código ATC: P01AX11

#### ▪ **Mecanismo de acción**

Nitazoxanida es un antiprotozoario (Ver Microbiología)

#### ▪ **Microbiología**

##### Mecanismo de acción

Se cree que la actividad antiprotozoaria de la nitazoxanida se debe a la interferencia con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima piruvato: ferredoxina oxidoreductasa (PFOR), que es esencial para el metabolismo energético anaeróbico. Los estudios han demostrado que la enzima PFOR de *G. lamblia* reduce directamente la nitazoxanida mediante la transferencia de electrones en ausencia de ferredoxina. La secuencia de la proteína PFOR derivada del ADN de *C. parvum* parece ser similar a la de *G. lamblia*. La interferencia con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima PFOR puede no ser la única vía por la cual la nitazoxanida exhibe actividad antiprotozoaria.

##### Resistencia

No se ha examinado el potencial de desarrollo de resistencia por parte de *C. parvum* o *G. lamblia* a nitazoxanida.

##### Actividad antimicrobiana

Nitazoxanida y su metabolito, tizoxanida, son activos in vitro en la inhibición del crecimiento de (i) esporozoitos y oocistos de *C. parvum* y (ii) trofozoitos de *G. lamblia*.

##### Métodos de prueba de susceptibilidad

Para protozoos como *C. parvum* y *G. lamblia*, no se encuentran disponibles pruebas estandarizadas para su uso en laboratorios de microbiología clínica.

## 5.2. Propiedades Farmacocinéticas

### Absorción

#### *Dosis única:*

Tras la administración oral Nitazoxanida Comprimido Recubierto o Suspensión Oral, el medicamento original, nitazoxanida, no se detecta en el plasma. Los parámetros farmacocinéticos de los metabolitos, tizoxanida y glucurónido de tizoxanida se muestran en las Tablas 2 y 3 a continuación.

**Tabla 2. Valores medios ( $\pm$ DE) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida tras la administración de una dosis única de un comprimido de Nitazoxanida de 500 mg con alimentos a sujetos  $\geq 12$  años de edad**

| Edad           | Tizoxanida                     |                        |                                   | Glucurónido de Tizoxanida      |                        |                                   |
|----------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
|                | C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL) | *T <sub>max</sub> (hr) | AUC <sub>t</sub> ( $\mu$ g*hr/mL) | C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL) | *T <sub>max</sub> (hr) | AUC <sub>t</sub> ( $\mu$ g*hr/mL) |
| 12 - 17 años   | 9.1 (6.1)                      | 4.0 (1-4)              | 39.5 (24.2)                       | 7.3 (1.9)                      | 4.0 (2-8)              | 46.5 (18.2)                       |
| $\geq 18$ años | 10.6 (2.0)                     | 3.0 (2-4)              | 41.9 (6.0)                        | 10.5 (1.4)                     | 4.5 (4-6)              | 63.0 (12.3)                       |

\* T<sub>max</sub> se da como media (rango)

**Tabla 3. Valores medios ( $\pm$ DE) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida tras la administración de una dosis única de Nitazoxanida Suspensión Oral con alimentos a sujetos  $\geq 1$  año de edad**

| Edad           | Dosis | Tizoxanida                     |                        |                                   | Glucurónido de Tizoxanida      |                        |                                   |
|----------------|-------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
|                |       | C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL) | *T <sub>max</sub> (hr) | AUC <sub>t</sub> ( $\mu$ g*hr/mL) | C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL) | *T <sub>max</sub> (hr) | AUC <sub>t</sub> ( $\mu$ g*hr/mL) |
| 1 - 3 años     | 100mg | 3.11 (2.0)                     | 3.5 (2-4)              | 11.7 (4.46)                       | 3.64 (1.16)                    | 4.0 (3-4)              | 19.0 (5.03)                       |
| 4 - 11 años    | 200mg | 3.00 (0.99)                    | 2.0 (1-4)              | 13.5 (3.3)                        | 2.84 (0.97)                    | 4.0 (2-4)              | 16.9 (5.00)                       |
| $\geq 18$ años | 500mg | 5.49 (2.06)                    | 2.5 (1-5)              | 30.2 (12.3)                       | 3.21 (1.05)                    | 4.0 (2.5-6)            | 22.8 (6.49)                       |

\* T<sub>max</sub> se da como media (rango)

#### *Dosis múltiples:*

Tras la administración oral de un único comprimido de Nitazoxanida cada 12 horas durante 7 días consecutivos, no se detectó acumulación significativa de los metabolitos de nitazoxanida, tizoxanida o glucurónido de tizoxanida en el plasma.

#### *Biodisponibilidad:*

Nitazoxanida Suspensión Oral no es bioequivalente a Nitazoxanida Comprimido Recubierto. La biodisponibilidad relativa de la suspensión en comparación con el comprimido fue del 70 %.

Cuando Nitazoxanida Comprimido Recubierto se administran con alimentos, el AUC<sub>t</sub> de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida en plasma aumenta casi dos veces y la C<sub>max</sub> aumenta casi un 50 %.

Cuando Nitazoxanida Suspensión Oral se administró con alimentos, el AUC<sub>t</sub> de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida aumentó aproximadamente un 45-50 % y la C<sub>max</sub> aumentó  $\leq 10$  %.

Nitazoxanida Comprimido Recubierto y Nitazoxanida Suspensión Oral se administraron con alimentos en ensayos clínicos y, por lo tanto, se recomienda administrarlos con alimentos [Ver Posología y Forma de Administración (4.2)].

### Distribución

En el plasma, más del 99 % de la tizoxanida se une a las proteínas.

### Eliminación

#### *Metabolismo*

Tras la administración oral en humanos, la nitazoxanida se hidroliza rápidamente a un metabolito activo, la tizoxanida (desacetilnitazoxanida). La tizoxanida luego sufre conjugación, principalmente por glucuronidación.

#### *Excreción*

La tizoxanida se excreta en la orina, la bilis y las heces, y el glucurónido de tizoxanida se excreta en la orina y la bilis. Aproximadamente dos tercios de la dosis oral de nitazoxanida se excreta en las heces y un tercio en la orina.

### **Poblaciones específicas**

#### *Pacientes pediátricos*

La farmacocinética de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida tras la administración de Nitazoxanida Comprimido Recubierto en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad se proporciona en la anterior Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios ( $\pm$ DE) de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida tras la administración de una dosis única de 500mg de Nitazoxanida 500mg Comprimido Recubierto con alimentos a sujetos  $\geq 12$  años de edad.

La farmacocinética de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida tras la administración de Nitazoxanida Suspensión Oral en pacientes pediátricos de 1 - 11 años de edad se proporciona en la anterior Tabla 3. Valores farmacocinéticos plasmáticos medios ( $\pm$ DE) de los parámetros de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida tras la administración de una dosis única de Nitazoxanida Suspensión Oral con alimentos a sujetos  $\geq 1$  año de edad.

### **Estudios de interacción farmacológica**

Estudios *In vitro* demostraron que la tizoxanida no tiene un efecto inhibitor significativo sobre las enzimas del citocromo P450.

## **5.3. Datos Preclínicos sobre seguridad**

### **I. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

#### Mutagénesis

Nitazoxanida no fue genotóxica en el ensayo de aberración cromosómica de células de ovario de hámster chino (CHO) ni en el ensayo de micronúcleos de ratón. Nitazoxanida fue genotóxica en una cepa de prueba (TA 100) en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.

#### Deterioro de la fertilidad

Nitazoxanida no afectó negativamente la fertilidad masculina o femenina en la rata a 2400 mg/kg/día (aproximadamente 20 veces la dosis clínica para adultos ajustada por la superficie corporal).

### **II. Estudios Clínicos**

#### **1. Diarrea causada por *G. lamblia***

##### **Diarrea causada por *G. lamblia* en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores:**

En un ensayo controlado doble ciego (Estudio 1) realizado en Perú y Egipto en adultos y adolescentes con diarrea y con uno o más síntomas entéricos (p. ej., dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, distensión abdominal, pérdida de apetito, flatulencia) causados por *G. lamblia*, se comparó un tratamiento de tres días con Nitazoxanida Comprimido Recubierto administradas 500 mg dos veces al día con un comprimido placebo durante 3 días. Un tercer grupo de pacientes recibió Nitazoxanida en Suspensión Oral de etiqueta abierta administrada 500 mg/25 mL de suspensión dos veces al día durante 3 días. En un segundo ensayo controlado doble ciego (estudio 2) realizado en Egipto en adultos y adolescentes con diarrea y con o sin

síntomas entéricos (p. ej., cólico abdominal, dolor abdominal, calambres abdominales, distensión abdominal, fiebre, sangre en las heces) causados por *G. lamblia*, se comparó la administración de Nitazoxanida Comprimido Recubierto 500 mg dos veces al día durante 3 días con un comprimido de placebo. En ambos estudios, se evaluó la respuesta clínica entre 4 y 7 días después de finalizar el tratamiento. Una respuesta clínica "buena" se definió como "ningún síntoma, ninguna deposición acuosa y no más de 2 deposiciones blandas sin hematoquecia en las últimas 24 horas" o "ningún síntoma y ninguna deposición no formada en las últimas 48 horas". Se obtuvieron las siguientes tasas de respuesta clínica:

**Tabla 4. Pacientes adultos y adolescentes con diarrea causada por *G. lamblia***

**Tasas de respuesta clínica\* 4 a 7 días después de la terapia**

**% (Número de éxitos/Total)**

|           | Nitazoxanida Comprimido Recubierto | Nitazoxanida Suspensión Oral | Comprimidos Placebo |
|-----------|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Estudio 1 | 85% (46/54) <sup>¶ §</sup>         | 83% (45/54) <sup>¶ §</sup>   | 44% (12/27)         |
| Estudio 2 | 100% (8/8)                         | -                            | 30% (3/10)          |

\*Incluye a todos los pacientes aleatorizados con *G. lamblia* como único patógeno. Los pacientes que no completaron los estudios fueron tratados como fracasos.

<sup>¶</sup>Tasas de respuesta clínica estadísticamente significativas más altas en comparación con placebo.

<sup>§</sup>El intervalo de confianza del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta para el comprimido y la suspensión es (-14%, 17%).

Algunos pacientes con respuestas clínicas "buenas" tenían quistes de *G. lamblia* en sus muestras de heces 4 a 7 días después del final del tratamiento. Se desconoce la relevancia de los resultados del examen de heces en estos pacientes. Los pacientes deben ser manejados en función de la respuesta clínica al tratamiento.

#### **Diarrea causada por *G. lamblia* en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad:**

En un ensayo controlado aleatorizado realizado en Perú en 110 pacientes pediátricos con diarrea y con o sin síntomas entéricos (p. ej., distensión abdominal, dolor en la fosa ilíaca derecha) causada por *G. lamblia*, se comparó un tratamiento de tres días con nitazoxanida (100 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 24 a 47 meses, 200 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 4 a 11 años) con un tratamiento de cinco días con metronidazol (125 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 2 a 5 años, 250 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 6 a 11 años). La respuesta clínica se evaluó de 7 a 10 días después del inicio del tratamiento, y se definió como respuesta "buena" "sin síntomas, sin heces acuosas y no más de 2 heces blandas sin hematoquecia en las últimas 24 horas" o "sin síntomas y sin heces no formadas en las últimas 48 horas". Se obtuvieron las siguientes tasas de respuesta clínica:

**Tabla 5. Tasas de respuesta clínica en pacientes pediátricos de 7 a 10 días después del inicio de la terapia**

**Análisis por intención de tratar y por protocolo**

**% (número de éxitos/total), [intervalo de confianza del 95 %]**

| Población                                     | Nitazoxanida (3 días) | Metronidazol (5 días) | Diferencia de IC del 95% <sup>§</sup> |
|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Análisis por intención de tratar <sup>†</sup> | 85% (47/55)           | 80% (44/55)           | [-9%, 20%]                            |
| Análisis por protocolo <sup>¶</sup>           | 90% (43/48)           | 83% (39/47)           | [-8%, 21%]                            |

<sup>†</sup>El análisis por intención de tratar incluye a todos los pacientes aleatorizados y los pacientes que no completaron el estudio se trataron como fracasos.

<sup>¶</sup>El análisis por protocolo incluye solo a los pacientes que tomaron toda su medicación y completaron el estudio. Siete pacientes de cada grupo de tratamiento se saltaron al menos una dosis de medicación y uno del grupo de tratamiento con metronidazol se perdió durante el seguimiento.

<sup>§</sup>Intervalo de confianza del 95 % sobre la diferencia en las tasas de respuesta (nitazoxanida-metronidazol).

Algunos pacientes con respuestas clínicas "buenas" presentaron quistes de *G. lamblia* en sus muestras de heces entre 4 y 7 días después de finalizar el tratamiento. Se desconoce la relevancia de los resultados del examen de heces en estos pacientes. Los pacientes deben ser tratados en función de la respuesta clínica al tratamiento.

## 2. Diarrea causada por *C. parvum*

### **Diarrea causada por *C. parvum* en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores:**

En un ensayo controlado doble ciego realizado en Egipto en adultos y adolescentes con diarrea y con o sin síntomas entéricos (p. ej., dolor/calambres abdominales, náuseas, vómitos) causada por *C. parvum*, se comparó un tratamiento de tres días con Nitazoxanida Comprimido Recubierto administrados a dosis de 500 mg dos veces al día con un comprimido de placebo durante 3 días. Un tercer grupo de pacientes recibió Nitazoxanida Suspensión Oral de etiqueta abierta administrado a dosis de 500 mg/25 ml de suspensión dos veces al día durante 3 días. La respuesta clínica se evaluó de 4 a 7 días después de finalizar el tratamiento. Una respuesta clínica "buena" se definió como "sin síntomas, sin heces acuosas y no más de 2 heces blandas en las últimas 24 horas" o "sin síntomas y sin heces no formadas en las últimas 48 horas". Se obtuvieron las siguientes tasas de respuesta clínica:

**Tabla 6. Tasas de respuesta clínica en pacientes adultos y adolescentes de 4 a 7 días después de la terapia % (Número de éxitos/Total)**

|                                   | Nitazoxanida<br>Comprimido Recubierto | Nitazoxanida<br>Suspensión Oral | Comprimidos<br>Placebo |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Análisis por intención de tratar* | 96% (27/28) ¶ §                       | 87% (27/31) ¶ §                 | 41% (11/27)            |

\*Incluye a todos los pacientes aleatorizados con *C. parvum* como único patógeno. Los pacientes que no completaron el estudio fueron tratados como fracasos.

¶ Tasas de respuesta clínica estadísticamente significativas más altas en comparación con placebo.

§ El intervalo de confianza del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta para el comprimido y la suspensión es (-10%, 28%).

En un segundo ensayo doble ciego controlado con placebo de Nitazoxanida Comprimido Recubierto realizado en Egipto en adultos y adolescentes con diarrea y con o sin síntomas entéricos (p. ej., cólico abdominal, calambres abdominales, dolor epigástrico) causados por *C. parvum* como único patógeno, las tasas de respuesta clínica y parasitológica mostraron una tendencia similar a la del primer estudio. Las tasas de respuesta clínica, evaluadas de 2 a 6 días después de finalizar el tratamiento, fueron del 71 % (15/21) en el grupo de nitazoxanida y del 42,9 % (9/21) en el grupo placebo.

Algunos pacientes con respuestas clínicas "buenas" tenían ooquistes de *C. parvum* en sus muestras de heces de 4 a 7 días después de finalizar el tratamiento. Se desconoce la relevancia de los resultados del examen de heces en estos pacientes. Los pacientes deben ser tratados en función de la respuesta clínica al tratamiento.

### **Diarrea causada por *C. parvum* en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad:**

En dos ensayos controlados doble ciego en pacientes pediátricos con diarrea y con o sin síntomas entéricos (p. ej., distensión abdominal, cólicos, dolor en la fosa ilíaca izquierda) causada por *C. parvum*, se comparó un tratamiento de tres días con nitazoxanida (100 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 12 a 47 meses, 200 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 4 a 11 años) con un placebo. Se realizó un estudio en Egipto en pacientes ambulatorios de 1 a 11 años de edad con diarrea causada por *C. parvum*. Otro estudio se realizó en Zambia en pacientes pediátricos desnutridos ingresados en el hospital con diarrea causada por *C. parvum*. La respuesta clínica se evaluó de 3 a 7 días después de la terapia, y se definió como respuesta "buena" la presencia de "ningún síntoma, ninguna deposición acuosa y no más de 2 deposiciones blandas en las últimas 24 horas" o "ningún síntoma y ninguna deposición no formada en las últimas 48 horas". Se obtuvieron las siguientes tasas de respuesta clínica:

**Tabla 7. Tasas de respuesta clínica en pacientes pediátricos de 3 a 7 días después de la terapia Análisis por intención de tratar % (número de éxitos/total)**



| Población                                                                                | Nitazoxanida* | Placebo    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| Estudio de pacientes ambulatorios, de 1 a 11 años de edad                                | 88% (21/24)   | 38% (9/24) |
| Estudio de pacientes hospitalizados, desnutridos <sup>¶</sup> , de 12 a 35 meses de edad | 56% (14/25)   | 23% (5/22) |

\*Las tasas de respuesta clínica fueron estadísticamente significativamente más altas en comparación con el placebo.

¶60 % se consideró con bajo peso grave, 19 % con bajo peso moderado y 17 % con bajo peso leve.

Algunos pacientes con respuestas clínicas “buenas” tenían ooquistes de *C. parvum* en sus muestras de heces de 3 a 7 días después de finalizar el tratamiento. Se desconoce la relevancia de los resultados del examen de heces en estos pacientes. Los pacientes deben ser tratados en función de la respuesta clínica al tratamiento.

#### **Diarrea causada por *C. parvum* en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA):**

Un ensayo doble ciego controlado con placebo no produjo tasas de curación clínica significativamente diferentes del control con placebo cuando se realizó en pacientes pediátricos hospitalizados con desnutrición severa con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en Zambia. En este estudio, los pacientes pediátricos recibieron un tratamiento de tres días con suspensión de nitazoxanida (100 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 12 a 47 meses, 200 mg dos veces al día en pacientes pediátricos de 4 a 11 años) y se evaluó la respuesta cuatro días después de finalizar el tratamiento.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de Excipientes**

Almidón Parcialmente Pre Gelatinizado, Almidón Totalmente Pre Gelatinizado, Hidroxipropilcelulosa EXF Ultra, Sorbitol Granular, Glicolato Almidón Sódico, Talco R1 BL, Estearato de Magnesio Vegetal, Agua Purificada, Eudragit L 30 D55 (Copolímero de Ácido Metacrílico y Etil Acrilato), Trietilcitrato, Talco SB Superfino, Óxido de Hierro Amarillo y Dióxido de Titanio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Tiempo de Vida Útil**

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de Conservación**

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.

### **6.5. Naturaleza y Contenido del envase**

Caja de cartón conteniendo 6, 14, 18 o 60 comprimidos recubiertos en Blíster PVC/PVDC Blanco - Aluminio.

Caja de cartón conteniendo 6, 14, 18 o 60 comprimidos recubiertos en Blíster PVC/PCTFE Blanco - Aluminio.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

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

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

Eurofarma Perú S.A.C.,

Av. Bolivia N° 1161, 2do Piso, Breña, Lima - Perú.

Teléfono: 610-3100

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

Setiembre/2024