



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lampit 30 mg Tabletten

Lampit 120 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lampit 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Nifurtimox.

Lampit 120 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 120 mg Nifurtimox.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Lampit 30 mg Tabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einer einzelnen Bruchkerbe auf der einen Seite und der Markierung „30“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen von 15 mg geteilt werden.

Lampit 120 mg Tabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einer einzelnen Bruchkerbe auf der einen Seite und der Markierung „120“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen von 60 mg geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lampit wird angewendet zur Behandlung der Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis), verursacht durch *Trypanosoma cruzi*, bei Kindern ab der Geburt (Reifgeborene mit einem Gewicht von mindestens 2,5 kg) und Jugendlichen bis zu einem Alter von unter 18 Jahren.

Lampit wird auch angewendet zur Behandlung der Chagas-Krankheit bei Erwachsenen nach individueller Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (auf Grundlage einer Einzelfallprüfung).

Offizielle Empfehlungen zur Behandlung der Chagas-Krankheit sollten berücksichtigt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Lampit sollte dreimal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis ist abhängig von Körpergewicht und Alter (siehe Tabelle 1). Die Dosis sollte auf das Körpergewicht des einzelnen Patienten eingestellt werden. Wenn sich das Körpergewicht während der Behandlung verringert, muss die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 1:** Tägliche empfohlene Gesamtdosis auf Basis von Alter und Körpergewicht

Alters- und Körpergewichtsgruppe	Tägliche Gesamtdosis Nifurtimox (mg/kg Körpergewicht)
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	8 - 10
Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg	8 - 10
Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit einem Körpergewicht < 40 kg	10 - 20

Tabelle 2 gibt eine Anleitung für das tägliche Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche. Die jeweilige Einzeldosis sollte 3-mal am Tag eingenommen werden. Es ist entscheidend, dass die individuelle Dosierung für jeden Patienten unter Berücksichtigung der jeweiligen Dosierungsempfehlung je kg Körpergewicht innerhalb der entsprechenden Altersgruppe festgelegt wird (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 2:** Individuelle Dosierung auf Basis des Körpergewichts bei Kindern und Jugendlichen



Körpergewicht (kg)	Tägliche Gesamtdosis (mg)	Einzeldosis (mg)	Anzahl 30 mg-Tabletten für die jeweilige Einzeldosis	Anzahl 120-mg-Tabletten für die jeweilige Einzeldosis
2,5 – 4,5	45	15	½ Tablette	--
4,6 – < 9	90	30	1 Tablette	--
9 – < 13	135	45	1 + ½ Tabletten	--
13 – < 18	180	60	2 Tabletten*	½ Tablette*
18 – < 22	225	75	2 + ½ Tabletten	--
22 – < 27	270	90	3 Tabletten	--
27 – < 35	360	120	--	1 Tablette
35 – < 40	540	180	--	1 + ½ Tabletten
40 – < 51	360	120	--	1 Tablette
51 – < 71	540	180	--	1 + ½ Tabletten
71 – < 91	720	240	--	2 Tabletten
> 91	900	300	--	2 + ½ Tabletten

\* Es gibt zwei Möglichkeiten für eine Einzeldosis von 60 mg: 2 Tabletten mit 30 mg oder ½ Tablette mit 120 mg.

#### *Dauer der Behandlung*

Die empfohlene Behandlungsdauer für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) beträgt 60 – 120 Tage.

Die empfohlene Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) beträgt 60 Tage.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten Nifurtimox mit Vorsicht und unter engmaschiger medizinischer Beobachtung anwenden (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten Nifurtimox mit Vorsicht und unter engmaschiger medizinischer Beobachtung anwenden (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nifurtimox bei Frühgeborenen und Reifgeborenen, die weniger als 2,5 kg wiegen, sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lampit muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sie jederzeit zusammen mit einer Mahlzeit nachgeholt werden, aber nicht später als 3 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis. Falls die nächste Dosis in weniger als 3 Stunden fällig ist, sollte die vergessene Dosis nicht eingenommen werden und die Behandlung wie verschrieben mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt werden. Patienten sollten keine doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

#### *Anleitung zum Teilen der Tabletten*

Lampit-Tabletten sollten nicht mechanisch mit einem Tablettenteiler geteilt werden. Eine funktionale Bruchkerbe wird zum Teilen der Tablette von Hand wie folgt verwendet:

Um die Tablette zu teilen, sollte sie auf eine flache Oberfläche mit der Bruchkerbe nach oben gelegt werden. Wenn die Tablette auf der flachen Oberfläche liegt, muss mit dem Zeigefinger mittig oben auf der Tablette genügend Druck nach unten ausgeübt werden, um sie entlang der Bruchkerbe zu brechen.

#### *Herstellung einer Suspension*

Für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, kann eine Suspension aus halben oder ganzen Tabletten hergestellt werden. Die Tablette sollte mit ungefähr einem Teelöffel Wasser (5 ml) gemischt werden bis sich eine Suspension gebildet hat. Ein vollständiger Zerfall der Tabletten erfolgt üblicherweise innerhalb von 30 Sekunden. Die Suspension sollte sofort mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Alkoholkonsum während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).



#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Überempfindlichkeit

Fälle von Überempfindlichkeit wurden bei Patienten berichtet, die Nifurtimox erhielten. Die Überempfindlichkeit könnte eine Reaktion sein, die durch Nifurtimox hervorgerufen wird, oder eine Immunreaktion, die durch die Chagas-Krankheit während der Behandlung ausgelöst wird. Überempfindlichkeitsreaktionen können begleitet sein von Hypotonie, Angioödem (einschließlich Kehlkopf- oder Gesichtsoedem), Dyspnoe, Pruritus, Ausschlag oder anderen schwerwiegenden Hautreaktionen. Ein Absetzen von Nifurtimox sollte bei den ersten Anzeichen einer schwerwiegenden Überempfindlichkeit erwogen werden.

##### Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Nifurtimox wurde mit mehreren psychiatrischen Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Wenn diese Nebenwirkungen auftreten, sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Nifurtimox sollte bei Patienten mit Hirnverletzungen, Krampfanfällen, psychiatrischen Erkrankungen (einschließlich Depression, Angststörung oder Psychose) oder schwerwiegenden Verhaltensveränderungen in der Vorgeschichte nur unter engmaschiger medizinischer Beobachtung und nach Risiko-Nutzen-Abwägung auf Basis einer Einzelfallprüfung gegeben werden.

##### Gewichtsverlust

Gewichtsverlust ist eine häufige Nebenwirkung von Nifurtimox, wie auch verminderter Appetit und gastrointestinale Beschwerden (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollte das Körpergewicht alle 14 Tage geprüft werden, da die Dosis möglicherweise angepasst werden muss (siehe Abschnitt 4.2).

##### Porphyrie

Die Behandlung mit Nitrofuran-Derivaten, wie Nifurtimox, kann akute Schübe einer Porphyrie auslösen. Daher sollten Patienten mit Porphyrie Nifurtimox unter engmaschiger medizinischer Beobachtung anwenden.

##### Genotoxizität, Schwangerschaftstest und Empfängnisverhütung

Eine Genotoxizität von Nifurtimox wurde bei Menschen, *in vitro* bei mehreren Bakterienspezies und Säugetierzellsystemen und *in vivo* bei Nagetieren nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Daher wird vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten wirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

##### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Alkohol

Eine gleichzeitige Anwendung von Nifurtimox mit Alkohol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wie bei anderen Nitrofuranen und nitroheterozyklischen Verbindungen kann die Aufnahme von Alkohol die Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen erhöhen. Daher muss auf Alkoholkonsum während der Behandlung verzichtet werden.

##### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

###### *Wirkung anderer Substanzen auf Nifurtimox*

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nifurtimox durchgeführt. Auf Grundlage von *in-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass Inhibitoren oder Induktoren von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen (z.B. Cytochrom P450 [CYP], Uridin-Glucuronyltransferase [UGT]) und das Transportprotein P-Glycoprotein (P-gp) oder das Brustkrebs-Resistenzprotein (Breast-Cancer-Resistance-Protein, BCRP) die Nifurtimox-Exposition beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

###### *Wirkung von Nifurtimox auf andere Substanzen*

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung des Wechselwirkungspotentials von Nifurtimox durchgeführt. Auf Grundlage von *in-vitro*-Daten ist nicht zu erwarten, dass Nifurtimox und die Metabolite M-4 und M-6 über eine CYP-Inhibition/-Induktion Arzneimittelwechselwirkungen verursachen oder, bei therapeutischer Plasmakonzentration, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von P-gp/BCRP/organischen Anionen-Transportpolypeptiden (OATPs)/ Multi-Arzneimittel-und-Toxin-Extrusions-Transportern (multidrug-and-toxic-compound-extrusion (MATE)-Transportern)/ organischen Anionen-Transportern (OATs) oder dem organischen Kationen-Transporter 2 (OCT2) sind.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Erkenntnisse aus Tieren und die Genotoxizität von Nifurtimox (siehe Abschnitt 5.3) zeigen, dass Nifurtimox den Fötus schädigen kann, wenn schwangere Frauen es einnehmen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Nifurtimox-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung wird ein Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen.

Männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Nifurtimox-Dosis Kondome verwenden.



### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nifurtimox bei Schwangeren vor. Nifurtimox hat genotoxisches Potential, und tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Lampit darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine sofortige Behandlung mit Nifurtimox ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich und kann nicht bis zur Geburt verschoben werden.

Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin schwanger wird, während sie Lampit einnimmt, sollte die Frau über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden.

### Stillzeit

Begrenzte Daten aus veröffentlichter Literatur weisen darauf hin, dass Nifurtimox in die Muttermilch übergeht, wobei die geschätzte Nifurtimox-Exposition bei gestillten Kindern unterhalb der empfohlenen Mindestdosis für Säuglinge liegt. Obwohl bei der sehr begrenzten Anzahl gestillter Kinder von Frauen, die mit Nifurtimox behandelt wurden, keine schädlichen Auswirkungen beobachtet wurden, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Lampit zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Nifurtimox auf die Fertilität beim Menschen vor. Studien an Nagetieren haben eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lampit kann einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nifurtimox kann Erkrankungen des Nervensystems (wie z. B. Muskelschwäche, Tremor, Schwindel und Somnolenz), Vertigo und psychiatrische Erkrankungen (wie z.B. Agitation und Desorientiertheit) hervorrufen. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen bei Erwachsenen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen bei Erwachsenen basieren allein auf Daten nach Markteinführung (Tabelle 3). Aus diesem Grund sind die Häufigkeiten bei Erwachsenen nicht bekannt. Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen basieren auf den Ergebnissen der klinischen Studie CHICO (Tabelle 4) und auf Daten nach Markteinführung (Tabelle 3). Die Häufigkeiten bei Kindern und Jugendlichen wurden auf Grundlage der klinischen Studie CHICO bestimmt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erbrechen, Kopfschmerzen und verminderter Appetit (sehr häufig). Das Sicherheitsprofil bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ist grundsätzlich einheitlich. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen mit dem Alter zunehmen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten beschriebenen Sicherheitsdaten beinhalten die Nebenwirkungen aus Beobachtungen nach Markteinführung basierend auf Publikationen und spontanen Berichten zu Nifurtimox in allen Altersgruppen. Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA eingeteilt und ihre Häufigkeit ist nicht bekannt. Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und damit verbundene Erkrankungen zu beschreiben.

**Tabelle 3:** Nebenwirkungen nach Markteinführung für alle Altersgruppen

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit: Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen Diarrhoe Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem Hautausschlag Pruritus Dermatitis Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ungewöhnlicher Gewichtsverlust Verminderter Appetit



Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschwäche Arthralgie Myalgie
Erkrankungen des Nervensystems	Amnesie Periphere Neuropathie, einschließlich Polyneuropathie Parästhesie Tremor Kopfschmerzen Schwindel Krampfanfälle Somnolenz
Psychiatrische Erkrankungen	Apathie Agitation Angst Reizbarkeit Nervosität Desorientiertheit Psychotisches Verhalten Veränderte Stimmung Schlafstörungen, einschließlich Insomnie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Fatigue Unwohlsein Fieber
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen, die in der Phase-III-Studie (Teil 1 CHICO) mit Nifurtimox bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Chagas-Krankheit (n=330) beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.1), sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgeführt und nach ihrer Häufigkeit eingeteilt. Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und damit verbundene Erkrankungen zu beschreiben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in Reihenfolge abnehmender Schwere aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000) und sehr selten (< 1/10 000).

**Tabelle 4:** Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen in der Phase-III-Studie (Teil 1 CHICO) beobachtet wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen			Reizbarkeit Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Krampfanfälle Parästhesie Tremor Somnolenz
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen Diarrhoe Übelkeit	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria Hautausschlag	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Fatigue Fieber	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie Neutropenie



Untersuchungen		Vermindertes Gewicht	
----------------	--	----------------------	--

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einer Zunahme der Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen, insbesondere von Erkrankungen des Nervensystems, führen. Im Fall einer Überdosierung sollten alle auftretenden unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden. Es ist kein Antidot verfügbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Protozoen-Erkrankungen, Nitrofurantoin-Derivate ATC-Code: P01CC01

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Nifurtimox ist nicht vollständig aufgeklärt. Studien deuten darauf hin, dass Nifurtimox durch Typ-I- (Sauerstoff-unempfindliche) und Typ-II- (Sauerstoff-empfindliche) Nitroreduktasen jeweils in toxische Zwischenmetabolite (Nitril-Derivate) und reaktive Sauerstoffarten (Superoxid-Anionen und Nitro-Anionen-Radikale) umgewandelt wird. Diese Stoffe haben hemmende Eigenschaften gezeigt und induzieren außerdem DNA-Schäden und Zelltod sowohl von intrazellulären als auch extrazellulären Formen von *Trypanosoma cruzi*.

#### Antimikrobielle Aktivität

Nifurtimox ist wirksam gegen intrazelluläre (amastigote) und extrazelluläre (trypomastigote und epimastigote) Formen von *T. cruzi*. Die Empfindlichkeit von *T. cruzi*-Stämmen aus unterschiedlichen geografischen Regionen auf Nifurtimox kann sich jedoch unterscheiden.

#### Resistenzmechanismus

*In-vitro*-Studien weisen auf ein Potenzial für eine Resistenzenwicklung bei *T. cruzi* gegen Nifurtimox hin, aber der Mechanismus für die Entwicklung dieser Resistenz ist nicht vollständig aufgeklärt. Die trypanosomale Nitroreduktase wird als ausschlaggebend angesehen. Der Verlust einer Genkopie, eine Genmutation oder die Herunterregulierung der Genexpression sind jeweils ausreichend, um eine verminderte Empfindlichkeit von *T. cruzi* gegen nitroheterozyklische Wirkstoffe wie Nifurtimox zu bewirken. Außerdem wurden andere Resistenzmechanismen wie eine geringere Wirkstoffaufnahme oder eine höhere Wirkstoffausscheidung beschrieben. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist jedoch nicht bekannt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Kinder und Jugendliche

##### Teil 1 (CHICO): Behandlung mit Nifurtimox einschließlich einjähriger Nachverfolgung nach Behandlungsende

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nifurtimox bei der Behandlung der Chagas-Krankheit bei Kindern und Jugendlichen von Reifgeborenen (> 2,5 kg bei Geburt) bis zum Alter von < 18 Jahren wurden in einer prospektiven Studie mit einer historischen Placebo-Kontrollgruppe nachgewiesen. Diese Studie berücksichtigte zwei randomisierte und doppelt verblindete parallele Dosierungsschemas (30 Tage Nifurtimox und 60 Tage Nifurtimox). 330 Kinder und Jugendliche mit serologischem Nachweis einer *Trypanosoma cruzi*-Infektion und ohne durch die Chagas-Krankheit bedingte kardiale und/oder gastrointestinale Symptome wurden zufällig dem 60-Tage-Nifurtimox-Schema (n = 219) oder dem 30-Tage-Nifurtimox-Schema (n = 111) zugeteilt (2:1) und ein Jahr lang nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die serologische Antwort auf die Behandlung, bestimmt als Seroreduktion (definiert als  $\geq 20\%$  Reduktion in der optischen Dichte gemessen mit konventionellem antikörperbasiertem Nachweisverfahren [Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA] bei Probanden im Alter von  $\geq 8$  Monaten bei Randomisierung) oder als seronegative Konversion (definiert als negative Immunglobulin G-Konzentration bei Probanden jeden Alters) in zwei konventionellen ELISAs nach einem Jahr Nachverfolgung nach Behandlungsende. Die Ergebnisse aus der primären Wirksamkeitsanalyse und einer historischen Placebokontrolle, die aus zwei Publikationen abgeleitet wurde, sind in der nachstehenden Tabelle dargestellt (Tabelle 5):

**Tabelle 5:** Serologischer Status aus konventionellem ELISA<sup>a</sup> ein Jahr nach Behandlungsende nach einer 60-Tage-Behandlung mit Nifurtimox (vollständige Analysereihe)

	Serologische Antwort auf die Behandlung	95% KI
60 Tage Nifurtimox (gesamt)	72/219 (32,9 %)	26,4 %, 39,3 %
Serokonversion zu negativ	10/72	-
Seroreduktion	62/72	-
Alter 0 - 27 Tage	3/4 (75,0 %)	20,1 %, 100 %
Alter 28 Tage bis < 8 Monate	7/8 (87,5 %)	58,3 %, 100 %
Alter 8 Monate bis < 2 Jahre	14/17 (82,4 %)	61,3 %, 100 %



Alter 2 Jahre bis < 18 Jahre	48/190 (25,3 %)	18,8 %, 31,7 %
Historisches Plazebo <sup>b</sup>	2/44 (5 %)	1 %, 16 %
Historisches Plazebo <sup>c</sup>	3/65 (5 %)	1 %, 13 %

KI = Konfidenzintervall

a einschließlich rekombinantem ELISA und ELISA mit vollständig gereinigten Antikörpern

b Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis 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.

c 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.

Die sekundäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts zeigte keine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit zwischen dem 60-Tage- und dem 30-Tage-Nifurtimox-Behandlungsschema, mit einer Differenz zwischen den Gruppen bezüglich der Heilungsrate von 14,0 % (95 % KI: 3,7 %, 24,2 %) zugunsten des 60-Tage-Schemas.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 72,4 % (239/330) der Patienten berichtet. Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen war im 60-Tage-Schema höher (75,3 %) verglichen mit dem 30-Tage-Schema (66,7%). Insgesamt waren die meisten unerwünschten Ereignisse mild (51,2%) oder mäßig (20,0%) im Ausmaß (22,8% [50/219] mäßige unerwünschte Ereignisse im 60-Tage-Schema und 14,4 % [16/111] mäßige unerwünschte Ereignisse im 30-Tage-Schema). Nifurtimox wurde bei 4,2 % (14/330) der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt (5,5 % [12/219] im 60-Tage-Schema und 1,8 % [2/111] im 30-Tage-Schema). Für Informationen zu Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

#### Teil 2 (CHICO SECURE): Zusätzliche 3-jährige Nachverfolgung

Um die seronegative Konversionsrate bei Patienten, die mit Nifurtimox behandelt wurden, 4 Jahre nach Behandlungsende zu bestimmen, wurden 295 der 330 Kinder und Jugendlichen, die im Teil 1 eingeschlossen waren, für weitere 3 Jahre nachverfolgt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenzrate der seronegativen Konversion, bestätigt durch zwei Arten von Untersuchungen, einem rekombinanten ELISA und einem indirekten Hämagglutinationstest (IHA), bei Patienten, die während Teil 1 randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis des 60-Tage-Nifurtimox-Behandlungsschemas erhalten hatten. Beide Testergebnisse mussten negativ sein, damit der Patient als serokonvertiert zu negativ betrachtet wurde.

Die seronegative Konversionsrate lag bei 0% in der historischen Plazebokontrolle. Die Wirksamkeitsergebnisse aus Teil 2 der Studie (CHICO SECURE) bezüglich der seronegativen Konversion sind in der nachstehenden Tabelle beschrieben:

**Tabelle 6:** Anteil der Responder mit seronegativer Konversion und Inzidenzrate (95 % KI) der seronegativen Konversion 4 Jahre nach Behandlungsende des 60-Tage-Nifurtimox-Schemas (vollständige Analysereihe)

	Anteil Responder mit seronegativer Konversion	Personenzeit (Jahre) <sup>a</sup>	Inzidenzrate <sup>b</sup> (95 % KI)
Gesamt (N = 197)	16 (8,12 %)	754	2,12 % (1,21 %; 3,45 %)
Alter ≤ 2 Jahre (n = 30)	13 (43,33 %)	89	14,61 % (7,78 %; 24,98 %)
Alter > 2 Jahre bis ≤ 6 Jahre (n = 31)	1 (3,23 %)	122	0,82 % (0,02 %; 4,57 %)
Alter > 6 Jahre bis ≤ 12 Jahre (n = 73)	2 (2,74 %)	291	0,69 % (0,02 %; 3,69 %)
Alter > 12 Jahre bis < 18 Jahre (n = 63)	0	252	0

KI = Konfidenzintervall

a Die Personen-Jahre insgesamt sind die Schätzung der tatsächlichen Anzahl Risikojahre für alle Patienten, die zur Studie beitragen.

b Die Inzidenzrate ist die Anzahl neuer Fälle seronegativer Konversion über den Studienzeitraum (d.h. 4 Jahre nach Ende der Nifurtimox-Behandlung) geteilt durch die Risiko-Personenzeit.

Unter Verwendung eines nicht-konventionellen ELISA F29 kam es bei 64,80 % (127/196) der Patienten, die zu Studienbeginn positiv für den Test waren und an Teil 2 teilnahmen, über den Beobachtungszeitraum von 4 Jahren nach Ende der Nifurtimox-Behandlung zu einer seronegativen Konversion (67,69 % [88/130] im 60-Tage-Nifurtimox-Behandlungsschema und 59,09 % [39/66] im 30-Tage-Nifurtimox-Behandlungsschema).

Positive qPCR-Testergebnisse wurden bei 0,68 % (2/295) der Patienten (0,51 % [1/197] im 60-Tage-Nifurtimox-Behandlungsschema und bei 1,02% [1/98] im 30-Tage-Nifurtimox-Behandlungsschema) nach 4 Jahren Nachverfolgung nach Behandlungsende beobachtet.

Es wurden bei keinem Patienten Hinweise auf eine bestehende mittels Elektrokardiogramm-(EKG)-Aufzeichnungen untersuchte Kardiomyopathie beobachtet.



Während Teil 2 (CHICO SECURE) entbanden insgesamt 19 weibliche Studienteilnehmerinnen ein oder mehrere Kinder. Es wurden keine Fälle von kongenitaler Transmission von *Tyranosoma cruzi* bei den 16 Neugeborenen, für die Testergebnisse verfügbar waren, beobachtet (wie durch mikrobielle Konzentrationstests und/oder konventionelle serologische ELISA-Tests bestätigt wurde).

#### Erwachsene Patienten

Klinische Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nifurtimox bei erwachsenen Patienten mit Chagas-Krankheit wurde aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie abgeleitet, die den Zeitraum zwischen 1954 und 1990 erfasste. Insgesamt 1586 erwachsene Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen: 1039 Erwachsene wurden mit Nifurtimox behandelt (71 Patienten mit akuter und 968 Patienten mit chronischer Chagas-Krankheit) und 547 Erwachsene blieben unbehandelt (18 Patienten mit akuter und 529 Patienten mit chronischer Chagas-Krankheit). Unter den Patienten mit chronischer Chagas-Krankheit war das mittlere (SD) Alter 32,4 (11,1) Jahre (Bereich: 18 - 76) bei behandelten Patienten und 40,3 (13,5) Jahre (Bereich: 18 - 79) bei unbehandelten Patienten. Die mittlere (SD) maximale Tagesdosis war 8,5 (1,2) mg/kg/Tag (Bereich: 3 - 20 mg/kg/Tag) bei chronischer Chagas-Krankheit und die mittlere (SD) Behandlungsdauer war 48,3 (48,4) Tage.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die parasitologische Heilung bei chronischer Chagas-Krankheit, die definiert war als Änderung des Labortestergebnisses hin zu negativ und die durch dieselbe Methode wie beim Anfangstest (Referenzwert) gemessen wurde. Die Ergebnisse des primären Endpunkts sind in der nachstehenden Tabelle beschrieben:

**Tabelle 7:** Parasitologische Heilung bei Erwachsenen mit chronischer Chagas-Krankheit

		Mit Nifurtimox behandelte Patienten (n = 968)	Unbehandelte Patienten (n = 529)
Auswertbare Patienten	N	473	129
	Ereignis	252 (53,3 %)	61 (47,3 %)
	Zensiert	221 (46,7 %)	68 (52,7 %)
<u>Primäre Analyse<sup>a</sup></u>			
Hazard-Ratio (95 % KI)		2,22 (1,61; 3,07)	
<u>Empfindlichkeitsanalyse<sup>b</sup></u>			
Hazard-Ratio (95 % KI)		1,29 (0,97; 1,73)	

KI = Konfidenzintervall

Hazard-Ratio geschätzt durch Anwendung Cox-proportionaler Hazard-Regression mit überlappender Gewichtung

a: stratifiziert nach Labortestmethoden

b: stratifiziert nach Neigungsbewertung (Propensity Score)

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Resorption einer oralen Nifurtimox-120 mg-Dosis unter Verwendung entweder der einen oder der anderen Stärke (30 oder 120 mg) war vergleichbar, wenn sie mit einer Mahlzeit von erwachsenen Chagas-Patienten eingenommen wurde. Die Variabilität der Exposition (AUC) war mittel bis niedrig (siehe Tabelle 8). Die systemische Exposition von Nifurtimox war zwischen der Verabreichung einer wässrigen Suspension und ganzer Tabletten vergleichbar.

Die Bioverfügbarkeit ist beträchtlich erhöht, wenn das Arzneimittel mit einer Mahlzeit gegeben wird (AUC um 71 %,  $C_{max}$  um 61 %) im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand. Die Plasmakonzentrationen von Nifurtimox erreichten 4 Stunden (2 – 8 Stunden) nach Gabe mit einer fettreichen, hoch-kalorischen Mahlzeit Spitzenwerte, und nach 3 Stunden (0,5 - 6,1 Stunden) im nüchternen Zustand.

**Tabelle 8:** Zusammenfassung der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Nifurtimox (geometrisches Mittel / %Variationskoeffizient) nach einer oralen Einzeldosis von 120 mg, verabreicht unter Nahrungs- und Nüchternbedingungen bei erwachsenen Chagas-Patienten

Art der Gabe	Gabe nach einer Mahlzeit			Gabe im nüchternen Zustand
	4 x 30 mg Tabletten	1 x 120 mg Tablette	4 x 30 mg wässrige Suspension	4 x 30 mg Tabletten
Parameter	N = 24	N = 24	N = 12	N = 35
AUC [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ]	2670 (25,8)	2550 (25,0)	2630 (21,8)	1480 (40,4)
$C_{max}$ [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	518 (40,2)	509 (37,9)	434 (31,2)	277 (36,7)
$t_{max}^a$ [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> Median (Bereich)

### Verteilung



Aus Tierversuchen wurde geschlossen, dass die Konzentrationen im Blut und im Großteil der Organe und Gewebe ähnlich sind. Die Bindung von Nifurtimox an menschliches Plasmaprotein ist gering (ungebundener Anteil 58%).

Nifurtimox überwindet die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazenta-Schranke. Nifurtimox geht in menschliche Muttermilch über. Begrenzte Literaturdaten zeigen, dass die medianen Nifurtimox-Konzentrationen in der Muttermilch 2,15 mg/L (Interquartilsabstand (IQA) 1,32 - 4,55) betragen. Das mediane Milch-Plasma-Verhältnis war 16 (Bereich 8,75 -30,25). Die mediane relative Nifurtimox-Dosis für Säuglinge (unter Annahme einer täglichen Muttermilchaufnahme von 150 ml/kg/Tag) entsprach 6,7% der maternalen Dosis/kg/Tag (IQA 2,35 - 7,19%).

#### Biotransformation

Der metabolische Umsatz von Nifurtimox wird durch Nitroreduktasen herbeigeführt, die die Reduktion des Nitrofuranyl-Anteils von Nifurtimox katalysieren. In Anwesenheit rekombinanter bakterieller Nitroreduktase war eine schnelle Biotransformation zu einem gesättigten Nitril und höchstwahrscheinlich zwei ungesättigten Nitrilen zu beobachten. Darüber hinaus scheinen nicht-enzymatische überwiegend reduktive Prozesse und ein direkter nukleophiler Angriff auf z. B. Thiol-enthaltende Bestandteile die Hauptabbauwege für Nifurtimox zu sein. Nifurtimox ist kein Substrat typischer Arzneimittel-metabolisierender Enzyme (z. B. CYP, UGT). Neben mehreren unbedeutenden Metaboliten wurden bei explorativen Untersuchungen im menschlichen Plasma zwei pharmakologisch inaktive Metabolite (M-4, M-6) mit signifikanter Exposition identifiziert. M-4 ist ein umgebautes Cystein-Konjugat von Nifurtimox mit einer Halbwertszeit von ungefähr 28 Stunden und M-6 wird wahrscheinlich durch hydrolytische Abspaltung des Hydrazon-Anteils gebildet mit einer Halbwertszeit von ungefähr 10 Stunden.

#### Elimination

Schätzungen des geometrischen Mittels (% CV) zur Eliminationshalbwertszeit von Nifurtimox schwankten zwischen 2,6 - 3,6 Stunden (23 - 37 %) (siehe Tabelle 8 oben).

Nach Gabe mit einer Mahlzeit wurden mindestens 44,2 % der Dosis (27 % im nüchternen Zustand) aus dem Urin in Form verschiedener Metabolite wiedergewonnen, die hauptsächlich aus nicht-enzymatischen Reduktionsprozessen und direktem nukleophilem Angriff z. B. von Thiol-enthaltenden Bestandteilen entstehen. Hauptsächlich beteiligt an der renalen Elimination sind M-4 (6 und 12 % der Dosis, nüchtern versus satt) und M-6 (14 und 21 % der Dosis, nüchtern versus satt). Außerdem wurden kleine Mengen M-5 (N-Acetyl-Cystein-Addukt) mehr als von M-1 (gesättigtes Nitril), M-2 mehr als M-3 und weitere unbekannte Metabolite (> 20) sowie Spuren von unverändertem Wirkstoff (weniger als 0,1 % der Dosis) gefunden.

Biliäre und fäkale Elimination von Nifurtimox und seiner Metabolite wurde nicht untersucht.

Auf Grundlage von *in-vitro*-Daten ist Nifurtimox kein Substrat der Efflux-Transportproteine P-gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Breast-Cancer-Resistance-Protein, Brustkrebs-Resistenzprotein).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Die Auswirkung von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Nifurtimox wurde nicht untersucht. Begrenzte Daten aus veröffentlichter Literatur weisen darauf hin, dass die Blutkonzentrationen von Nifurtimox bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium erhöht sein können (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Die Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Nifurtimox wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe

*In-vitro*-Hemmung von hERG-Testkanälen (IC<sub>50</sub> von 98 µM) wurde für Konzentrationen gezeigt, die etwa 38-mal höher lagen als die Exposition bei Menschen bei einer Einzeldosis von 15 mg/kg Nifurtimox. In einer kardiovaskulären Studie an telemetrierten Hunden, die bei Bewusstsein waren, waren die QTc-Intervalle bei einer maximalen Nifurtimox-Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) in Verbindung mit einer Dosis von 80 mg/kg (5,4 µg/ml) leicht verlängert. Das entspricht etwa dem 7-fachen klinischen C<sub>max</sub>-Wert bei gesunden menschlichen Probanden, denen eine Einzeldosis von 15 mg/kg Nifurtimox verabreicht wurde. In derselben Studie wurden dosisabhängige Senkungen des systolischen Blutdrucks um 10 - 20% und kompensatorische Veränderungen der Herzfrequenz beobachtet.

Klinische Anzeichen einer ZNS-Beeinträchtigung wurden nach wiederholter oraler Gabe von ≥ 100 mg/kg an Ratten (etwa 1,1-fache einer auf der Körperoberfläche basierenden Dosis, die zur Dosis im Menschen äquivalent ist) oder von 60 mg/kg an Hunden (etwa 2,2-fache einer Dosis, die zur Dosis im Menschen äquivalent ist) beobachtet. Spongiose, Gliazellproliferation, Anzeichen einer Nervenzelldegeneration und Gefäßhyperplasie wurden bei Ratten beobachtet, denen 150 mg/kg (etwa 1,6-fache einer Dosis, die zur Dosis im Menschen äquivalent ist) verabreicht wurde, und/oder Hunden, denen ≥ 240 mg/kg (etwa 8,9-fache einer Dosis, die zur Dosis im Menschen äquivalent ist) verabreicht wurde.

#### Genotoxizität und Karzinogenität

Die Genotoxizität von Nifurtimox wurde an Menschen, *in vitro* bei mehreren Bakterienarten und Säugetierzellsystemen und *in vivo* an Nagetieren nachgewiesen. Nifurtimox war mutagen in einem Ames-Test. Nifurtimox war in einem *In-vitro*-Mikrokern-Test in menschlichen Lymphozyten genotoxisch.



### Reproduktionstoxizität

Eine Atrophie des Hodenkeimepithels wurde bei Ratten nach wiederholter Gabe von 25 mg/kg über 4 Wochen beobachtet, was der 0,5-fachen maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis entspricht (basierend auf einem Körperoberflächenvergleich). In einer anderen Studie war die männliche Fertilität bei Ratten, denen 30-60 mg/kg/Tag Nifurtimox über 10 Wochen vor der Paarung verabreicht wurde, vollständig geschädigt, die weibliche Fertilität war jedoch bei gleichem Dosierungsschema nicht beeinflusst. In einer Erholungsstudie war 11 Wochen nach dem Ende der Dosierung die Fertilität bei 75% der männlichen Ratten, denen Nifurtimox über 32 Wochen verabreicht worden war, immer noch gehemmt, was auf das Fehlen einer vollständigen Reversibilität hindeutet. Eine Nifurtimox-Dosis von  $\leq 30$  mg/kg/Tag bei männlichen Ratten wurde als nicht mit einer Hemmung der Fertilität verbunden angesehen, was der 0,5-fachen maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis entspricht.

Darüber hinaus führte eine Nifurtimox-Gabe an Mäuse bei einem Dosierungsschema zwischen 10 und 250 mg/kg über 5 Tage zur Bildung abnormaler Spermienköpfe. In einer Nachfolgestudie wurde die Spermatogenese bei männlichen SPF-Mäusen durch die Gabe von  $\sim 120$  und 224 mg/kg (1-2-fache der maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis) über 14 Tage gehemmt, war aber 9 Wochen nach der letzten Behandlung vollständig wiederhergestellt.

In vorausgehenden embryo-fötalen Studien wurde trächtigen Mäusen und Ratten 20, 50 und 125 mg/kg/Tag Nifurtimox während der Organogenese verabreicht. Das maternale Körpergewicht war in den 50- und 125-mg/kg/Tag-Dosisgruppen bei Ratten, nicht aber bei Mäusen, signifikant reduziert. Es wurde bei keiner der Spezies über fötale Fehlbildungen berichtet, aber das mittlere fötale Gewicht war in der 125-mg/kg/Tag-Dosisgruppe bei Mäusen und in den 50- und 125-mg/kg/Tag-Dosisgruppen bei Ratten signifikant reduziert. Es wurde keine maternale Toxizität bei Mäusen bei 125 mg/kg/Tag oder bei Ratten bei 20 mg/kg/Tag beobachtet (jeweils ungefähr gleich der oder 0,3-mal die maximal empfohlene humane äquivalente Dosis basierend auf einem Körperoberflächenvergleich). Es wurden keine fötalen Effekte bei Mäusen bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag oder bei Ratten bei einer Dosis von 20 mg/kg/Tag beobachtet (jeweils entsprechend der 0,4-fachen oder 0,3-fachen maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis basierend auf einem Körperoberflächenvergleich).

In einer GLP-konformen embryo-fötalen Studie wurde trächtigen Hasen 5, 15 und 60 mg/kg/Tag Nifurtimox während der Organogenese verabreicht. Die hohe Dosis (entsprechend der maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis) war mit einer maternalen Toxizität einschließlich reduziertem Körpergewicht und Nahrungsaufnahme sowie Fehlgeburten in 8/20 hoch-dosierten Muttertieren verbunden. Die mittlere Anzahl der lebenden Föten/des Wurfs und die Prozentzahl lebender Föten pro Gesamtimplantation pro Gruppe waren in den mittel- (0,5-fache der maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis) und hoch-dosierten Gruppen verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Die Nifurtimox-Gabe ging mit erhöhten Inzidenzen der Föten und des Wurfs für eine Skelettfehlbildung (Verschmelzung der Schwanzwirbelkörper) bei Föten in der niedrig-dosierten Gruppe einher, die 5 mg/kg/Tag (0,2-fache der maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis) erhielten. Es wurde keine maternale Toxizität bei 15 mg/kg/Tag beobachtet, was der 0,5-fachen maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis entspricht.

In einer prä-postnatalen Studie wurde trächtigen weiblichen Ratten 15, 30 und 60 mg/kg/Tag Nifurtimox während der Organogenese und der Laktation verabreicht. Maternale Befunde beinhalteten ein reduziertes maternales Körpergewicht bei hoch-dosierten Muttertieren während der Gestation und in geringerem Ausmaß während der Laktation. In den Nachkommen der ersten Generation war das Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Tieren in der hoch-dosierten Gruppe während der Laktation und der post-Laktationszeit signifikant reduziert. Physische Entwicklung, neurologische Funktion und Reproduktion der Nachkommen der ersten Generation waren in der Nifurtimox-Behandlungsgruppe nicht wesentlich verändert, aber 5 - 20% der männlichen Nachkommen in allen Nifurtimox-Behandlungsgruppen hatten etwas kleine Hoden. Es traten keine maternalen oder fötalen Effekte bei weiblichen Nachkommen der ersten Generation bei 30 mg/kg/Tag (0,5-fache der maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis) auf und es traten keine fötalen Effekte in Bezug auf die Entwicklung der männlichen Nachkommen bei 15 mg/kg/Tag (0,2-fache der maximal empfohlenen humanen äquivalenten Dosis) auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Hochdispertes Siliciumdioxid  
Natriumdodecylsulfat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.  
Nach Anbruch: innerhalb von 67 Tagen verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
Die Flasche fest verschlossen halten.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht entfernen.



## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lampit ist in 90 ml-HDPE-Flaschen mit einer kindergesicherten Schutzkappe mit Versiegelungseinsatz (Induktionsversiegelung) und einem Trockenmittel erhältlich, die 100 Tabletten enthalten.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH  
51368 Leverkusen  
Deutschland  
Tel.: (0214) 30-51 348  
Fax: (0214) 2605-51 603  
E-Mail: [medical-information@bayer.com](mailto:medical-information@bayer.com)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Lampit 30 mg Tabletten  
7012899.00.00

Lampit 120 mg Tabletten  
7012900.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.07.2024

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung [zur Behandlung der Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis), verursacht durch *Trypanosoma cruzi*, bei Kindern ab der Geburt (Reifgeborene mit einem Gewicht von mindestens 2,5 kg) und Jugendlichen bis zu einem Alter von unter 18 Jahren sowie bei Erwachsenen nach individueller Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (auf Grundlage einer Einzelfallprüfung)] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

DE/1