Fexinidazol es un antiparasitario, antiprotozoo, inhibidor de la síntesis de ADN derivado del 5-nitroimidazol. Su actividad *in vitro* es eficaz frente a subespecies de *Trypanosoma brucei* (incluyendo *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei brucei*; y presenta capacidad curativa en el modelo murino de estas tripanosomiasis. También presenta actividad *in vitro* frente a la enfermedad de Chagas y leishmaniasis visceral y frente a *Trypanosoma lewisi*.

USO CLÍNICO

Tratamiento de la fase precoz (hematolinfática) y de la fase tardía (meningoencefálica) de la tripanosomiasis africana humana producida por *Trypanosoma brucei gambiense* en adultos y niños ≥6 años con peso ≥20 kg (**E:** extranjero).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

- **Peso ≥35 kg:** 1800 mg al día durante los primeros 4 días y 1200 mg al día durante los siguientes 6 días.
- **Peso 20-34 kg:** 1200 mg al día durante los primeros 4 días y 600 mg al día durante los siguientes 6 días.

Si se olvida una dosis (no se toma en el día indicado), la dosis normal debe reanudarse al día siguiente hasta que se complete el ciclo completo (10 días) de tratamiento. Si se omite una segunda dosis, el médico debe valorar si continuar con el tratamiento.

Si se produce un primer episodio de vómitos después de recibir fexinidazol, no se debe volver a administrar la dosis. El paciente debe tomar la siguiente dosis al día siguiente siguiendo el tratamiento. Si se produce un segundo episodio de vómitos después de la administración de cualquier otra dosis, el médico debe valorar continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis. Precaución en insuficiencia grave.

Insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles. Está contraindicado en pacientes con signos clínicos de cirrosis o ictericia.

Administración:

Vía oral: administrar durante o inmediatamente después de la comida principal del día, una vez al día a la misma hora aproximadamente, durante 10 días. Los comprimidos no se deben romper ni triturar.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a fexinidazol o derivados de nitroimidazol (ejemplo: metronidazol, tinidazol) o cualquiera de excipientes.
- Signos clínicos de cirrosis o ictericia.
- Riesgo de prolongación del intervalo QT: QT largo congénito, alteraciones electrolíticas no corregidas (hipopotasemia o hipomagnesemia), antecedentes de arritmia cardiaca sintomática, bradicardia clínicamente relevante, insuficiencia cardiaca congestiva grave o historia familiar de muerte súbita.

PRECAUCIONES

- Selección de pacientes tratados con fexinidazol. Se ha objetivado menor eficacia de fexinidazol en las formas graves de la tripanosomiasis africana humana en comparación con nifurtimox + eflornitina (tratamiento estándar), sin embargo, la accesibilidad del primero es mayor en África donde la enfermedad es endémica.
- Pacientes con leucocitos >100/µl en líquido cefalorraquídeo, se tratarán con fexinidazol solamente en el caso de no disponibilidad o tolerancia de otro tratamiento adecuado.
- Hospitalización durante el tratamiento. En casos de riesgo de mal cumplimiento terapéutico, peso < 35 kg, patología psiquiátrica y pacientes con enfermedad grave con >100 leucocitos/mcl en líquido cefalorraquídeo que no pueden recibir un tratamiento adecuado, la administración debe ser hospitalaria con supervisión estricta por personal sanitario cualificado.
- Riesgo de recaída. El riesgo de recaída es mayor después del tratamiento con fexinidazol en comparación con nifurtimox + eflornitina, por lo que debe realizarse una monitorización clínica de los síntomas sugestivos de Tripanosomiasis africana humana, a los 12 meses y hasta los 24 meses después de haber completado el tratamiento con fexinidazol.
- Prolongación intervalo QT. En pacientes que precisan ser tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT, inducen bradicardia o producen hipopotasemia, no se administrará fexinidazol hasta que estos medicamentos sean eliminados del organismo (periodo de lavado de 5 veces la vida media); o no se administrarán estos fármacos hasta que fexinidazol y sus metabolitos activos sean eliminados del organismo (periodo de lavado de 7 días).
- Reacciones adversas neuropsiquiátricas. Se debe de tener precaución en pacientes con patología psiquiátrica, siendo recomendable su hospitalización durante el tratamiento.
- Alteraciones hematológicas. El fexinidazol puede producir neutropenia, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con evidencia o historia de discrasia sanguínea.
- Deterioro hepático. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. Puede ocurrir una elevación reversible de las transaminasas.
- Insuficiencia renal grave. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave, recomendándose precaución en su administración. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Lactosa. Contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
- Alcohol. No debe consumirse alcohol durante el tratamiento con fexinidazol o en las 48 horas posteriores de la última dosis, por el riesgo de efecto antabús (enrojecimiento de la cara, exantema, edema periférico, náuseas, cefalea).

- Población pediátrica. La seguridad y eficacia de fexinidazol en niños menores de 6 años o con menos de 20 kg, no ha sido establecida.
- Los metabolitos de fexinidazol presentan una potencial fototoxicidad en pacientes tratados con fexinidazol y expuestos a la luz solar o artificial UV-A. Sin embargo, el riesgo es considerado bajo.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo las frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, el resto consultar ficha técnica.

La población pediátrica tuvo un perfil de seguridad similar al de adultos, salvo los vómitos en las primeras 2 horas de la administración de fexinidazol que fueron más frecuentes en niños. En la mayor parte de los casos, la intensidad fue leve-moderada, sin precisar la interrupción permanente del tratamiento.

- **Muy frecuentes:** hiporexia, insomnio, cefalea, temblor, mareo/vértigo, vómitos, náuseas, dispepsia, astenia.
- **Frecuentes:** anemia, neutropenia; hipocalcemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipoalbuminemia; alucinaciones, agitación, verborrea, alteración del comportamiento, ansiedad, trastorno psicótico; síndrome extrapiramidal, parestesias; dolor ocular, fotofobia; palpitaciones, alargamiento del intervalo QT; sofocos, hipertensión; tos; epigastralgia, sialorrea, dolor abdominal, gastritis, estreñimiento, sequedad bucal; hiperhidrosis; dolor de espalda, dolor de cuello; sensación de calor, dolor torácico; hipertermia, marcha anormal; hiponatremia, hiperpotasemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Está contraindicado usar de forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT:

- Antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida) y III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina).
- Algunos antimicrobianos incluyendo algunos antituberculostáticos (saquinavir, atazanavir, eritromicina intravenosa, esparfloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, levofloxacino, clofazimina, delamanid, pentamidina, algunos antimaláricos como halofantrina).
- Algunos antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- Otros (cisaprida, vincamina, difemanilo, litio).

También están contraindicados fármacos que pueden conducir a eventos proarrítmicos:

- Medicamentos que inducen bradicardia clínicamente significativa (betabloquetantes, antagonistas del calcio).
- Medicamentos que producen hipopotasemia (diuréticos de asa y tiacidas, dosis elevadas de laxantes y enemas, corticosteroides, anfotericina B).
- Propilenglicol: dado que los 5-nitroimidazoles interfieren con el metabolismo del propilenglicol, no se puede descartar este efecto para el fexinidazol. Los medicamentos que contienen propilenglicol no deben usarse concomitantemente con fexinidazol.

- Evitar el uso de hierbas medicinales durante todo el tratamiento con fexinidazol, ya que se desconocen las posibles interacciones.
- No se recomienda el uso concomitante de disulfiram (casos notificados de brotes psicóticos con la administración de derivados del 5-nitroimidazol), alcohol (efecto antabús), propilenglicol (posible interferencia del metabolismo de este), homeopatía (potenciales interacciones).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio.

Conservación: conservar a temperatura <30 °C en el envase original para proteger de la luz y de la humedad.

No comercializado en España. Ni disponible actualmente en medicación extranjera.

BIBLIOGRAFÍA

- Fexinidazole Winthrop: Product information. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 02/10/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?search_api_views_fulltext=fexinidazol
- Fexinidazole: International drug information (concise). UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: www.uptodate.com
- Deeks ED. Fexinidazole: First Global Approval. Drugs. 2019 Feb;79(2):215-220.
- Fairlamb AH. Fexinidazole for the treatment of human African trypanosomiasis. Drugs Today. 2019;55(11):705.
- Krishna S, Stich A. African tripanosomiasis: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: www.uptodate.com
- Lindner AK, Lejon V, Chappuis F, *et al*. New WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. Lancet Infect Dis. 2020;20:e38-46.
- Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, *et al*. Oral fexinidazole for late-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2018;391:144-54.
- Neau P, Hänel H, Lameyre V, *et al*. Trop Med Infect Dis. 2020;5:17.
- Pelfrene E, Harvey Allchurch M, Ntamabyaliro N, *et al*. The European Medicines Agency´s scientific opinion on oral fexinidazole for human African trypanosomiasis. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(6):e0007381.
- WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.

Fecha de actualización: octubre de 2020.

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