

INFORMACIJE O PROPISIVANJU

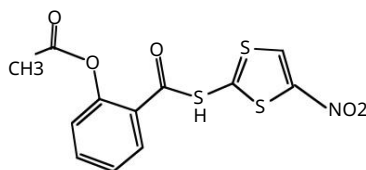
Alinia®

(nitazoksamid) tablete

(nitazoksamid) za oralnu suspenziju

OPIS

Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenziju sadrže aktivni sastojak, nitazoksamid, sintetski antiprotozalno sredstvo za oralnu primjenu. Nitazoksamid je svijetložuti kristalni prašak. To je slabo topljiv u etanolu i praktički netopljiv u vodi. Kemijski, nitazoksamid je 2-acetiloksi-N-(5-nitro-2-tiazolil)benzamid. Molekularna formula je C₁₂H₉N₃O₅S, a molekularna težina je 307,3. Strukturna formula je:



Alinia tablete sadrže 500 mg nitazoksamida i sljedeće pomoćne sastojke: kukuruzni škrob, preželatinizirani kukuruzni škrob, hidroksipropil metilceluloza, saharoza, natrijev škrob glikolat, talk, magnezijev stearat, sojin lecitin, polivinil alkohol, ksantan guma, titanijev dioksid, FD&C žuta br. 10 Aluminijsko jezero, FD&C žuto aluminijsko jezero br. 6 i FD&C plavo aluminijsko jezero br. 2.

Alinia za oralnu suspenziju, nakon rekonstitucije, sadrži 100 mg nitazoksamida na 5 ml i sljedeće neaktivni sastojci: natrijev benzoat, saharoza, ksantan guma, mikrokristalna celuloza i natrijeva karboksimetilceluloza, bezvodna limunska kiselina, natrijev citrat dihidrat, akacijeva guma, šećer sirup, FD&C crveno bojilo #40 i prirodna aroma jagode.

KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

Apsorpcija: Nakon oralne primjene Alinia tableta ili oralne suspenzije, maksimalna plazma Koncentracije aktivnih metabolita tizoksamida i tizoksamid glukuronida opažaju se unutar 1-4 sati. Izvorni nitazoksamid nije detektiran u plazmi. Farmakokinetički parametri tizoksamida i tizoksamid glukuronid prikazani su u tablicama 1 i 2 u nastavku.

Tablica 1. Srednje (\pm SD) vrijednosti farmakokinetičkih parametara u plazmi nakon primjene pojedinačna doza jedne tablete Alinia od 500 mg s hranom za osobe u dobi od 12 godina

Dob	Tizoksamid			Tizoksamid glukuronid			
	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC _t (μ g·h/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC _t (μ g·h/mL)	
12-17 godina	9,1 (6,1)	4,0 (1-4)	39,5 (24,2)	7,3 (1,9)	4,0 (2-8)	46,5 (18,2)	
T _{max} je dan	10,6 (2,0)	18 godina	3,0 (2-4)	41,9 (6,0)	10,5 (1,4)	4,5 (4-6)	63,0 (12,3)

kao srednja vrijednost (raspon)

Tablica 2. Srednje (\pm SD) vrijednosti farmakokinetičkih parametara u plazmi nakon primjene pojedinačna doza Alinije za oralnu suspenziju s hranom za ispitanike u dobi od 1 godine

Dob	Doza	Tizoksamid			Tizoksamid glukuronid			
		C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (μ g·h/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (μ g·h/mL)	
1-3 godine	100 mg	3,11 (2,0)	3,5 (2-4)	200 mg	11,7 (4,46)	3,64 (1,16)	4,0 (3-4)	19,0 (5,03)
4-11 godina	3,00 (0,99)	2,0 (1-4)	500 mg	5,49	13,5 (3,3)	2,84 (0,97)	4,0 (2-4)	16,9 (5,00)
18 godina	(2,06)	2,5 (1-5)			30,2 (12,3)	3,21 (1,05)	4,0 (2,5-6)	22,8 (6,49)

*T_{max} je dan kao srednja vrijednost (raspon)

Alinia za oralnu suspenziju nije bioekvivalentna Alinia tabletama. Relativna bioraspoloživost suspenzije u usporedbi s tabletom bila je 70%.

Učinak hrane: Kada se Alinia tablete uzimaju s hranom, AUCt tizoksanida i tizoksanid glukuronida u plazmi se povećava gotovo dva puta, a Cmax se povećava za gotovo 50%.

Kada se Alinia za oralnu suspenziju primjenjivala s hranom, AUCt tizoksanida i tizoksanid glukuronida povećao se za oko 45-50%, a Cmax za 10%.

Alinia tablete i oralna suspenzija primjenjivane su s hranom u kliničkim ispitivanjima te se stoga preporučuje njihova primjena s hranom (vidjeti DOZIRANJE I PRIMJENA).

Višestruko doziranje: Nakon oralne primjene jedne Alinia tablete svakih 12 sati tijekom 7 uzastopnih dana, nije uočeno značajno nakupljanje metabolita nitazoksanida tizoksanida ili tizoksanid glukuronida u plazmi.

Distribucija: U plazmi se više od 99% tizoksanida veže za proteine.

Metabolizam: Nakon oralne primjene u ljudi, nitazoksanid se brzo hidrolizira u aktivni metabolit, tizoksanid (desacetil-nitazoksanid). Tizoksanid zatim podliježe konjugaciji, prvenstveno glukuronidacijom. Studije metabolizma in vitro pokazale su da tizoksanid nema značajan inhibitorni učinak na enzime citokroma P450.

Eliminacija: Tizoksanid se izlučuje urinom, žuči i stolicom, a tizoksanid glukuronid se izlučuje urinom i žuči. Otprilike dvije trećine oralne doze nitazoksanida izlučuje se stolicom, a jedna... treći u urinu.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega: Farmakokinetika nitazoksanida u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega nije proučavana.

Gerijatrijski pacijenti: Farmakokinetika nitazoksanida kod gerijatrijskih pacijenata nije proučavana.

Pedijatrijski bolesnici: Farmakokinetika nitazoksanida nakon primjene Alinia tableta u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina nije proučavana. Farmakokinetika nitazoksanida nakon primjene Alinia za oralnu suspenziju u pedijatrijskih bolesnika mlađih od godinu dana nije proučavana. nije proučavano.

MIKROBIOLOGIJA Mehanizam

djelovanja Vjeruje se da je

antiprotozalna aktivnost nitazoksanida posljedica interferencije s enzimom piruvat:feredoksin oksidoreduktazom (PFOR), reakcijom prijenosa elektrona ovisnom o enzimu piruvat:feredoksin oksidoreduktazi (PFOR), koja je bitna za anaerobni metabolizam energije. Studije su pokazale da enzim PFOR iz *Giardia lamblia* izravno reducira nitazoksanid prijenosom elektrona u odsutnosti feredoksina. Čini se da je sekvenca proteina PFOR izvedena iz DNK *Cryptosporidium parvum* slična onoj iz *Giardia lamblia*.

Interferencija s reakcijom prijenosa elektrona ovisnom o enzimu PFOR možda nije jedini put kojim nitazoksanid pokazuje antiprotozalno djelovanje.

Aktivnost in vitro

Nitazoksanid i njegov metabolit, tizoksanid, aktivni su in vitro u inhibiranju rasta (i) sporozoita i oocista *Cryptosporidium parvum* i (ii) trofozoita *Giardia lamblia*.

Otpornost na

lijekove Potencijal za razvoj otpornosti *Cryptosporidium parvum* ili *Giardia lamblia* na nitazoksanid nije ispitan.

Testovi osjetljivosti: Za protozoe poput *Cryptosporidium parvum* i *Giardia lamblia*, standardizirani testovi za upotrebu u kliničkim mikrobiološkim laboratorijima nisu dostupni.

INDIKACIJE I UPORABA

Proljevanje uzrokovano *Giardia lamblia* ili *Cryptosporidium parvum*: Alinia za oralnu

suspenciju (pacijenti u dobi od 1 godine i stariji) i Alinia tablete (pacijenti u dobi od 12 godina i stariji) indicirane su za liječenje proljeva uzrokovano *Giardia lamblia* ili *Cryptosporidium parvum*.

Nije se pokazalo da su Alinia za oralnu suspenciju i Alinia tablete superiornije u odnosu na placebo u liječenju proljeva uzrokovano *Cryptosporidium parvum* u HIV-om zaraženih ili imunodeficientnih bolesnika (vidjeti KLINIČKE STUDIJE).

KONTRAINDIKACIJE

Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenciju kontraindicirane su u bolesnika s prethodnom preosjetljivošću na nitazoksamid ili bilo koji drugi sastojak u formulacijama.

MJERE PREDOSTROŽNOSTI

Općenito: Farmakokinetika nitazoksamida u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre nije proučavana. Stoga se nitazoksamid mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolestima jetre i žučnih puteva, u bolesnika s bolestima bubrega i u bolesnika s kombiniranom bolešću bubrega i jetre.

Informacije za pacijente

Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenciju treba uzimati s hranom.

Dijabetičari i njihova skrb trebaju biti svjesni da oralna suspencija sadrži 1,48 grama saharoze na 5 ml.

Interakcije lijekova

Tizoksamid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (>99,9%). Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni nitazoksamida s drugim lijekovima koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme s uskim terapijskim indeksima, jer se može pojaviti konkurencija za mjesta vezanja (npr. varfarin). Studije metabolizma in vitro pokazale su da tizoksamid nema značajan inhibitory učinak na enzime citokroma P450. Iako nisu provedene studije interakcija lijekova in vivo, očekuje se da neće doći do značajne interakcije kada se nitazoksamid primjenjuje istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju enzimima citokroma P450 ili ih inhibiraju.

Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti Dugoročne studije kancerogenosti nisu provedene.

Nitazoksamid nije bio genotoksičan u testu kromosomskih aberacija stanica jajnika kineskog hrčka (CHO) ili testu mikronukleusa miša. Nitazoksamid je bio genotoksičan u jednom testnom soju (TA 100) u Amesovom testu bakterijskih mutacija.

Nitazoksamid nije negativno utjecao na plodnost mužjaka ili ženki štakora pri dozi od 2400 mg/kg/dan (otprilike 20 puta veća od kliničke doze za odrasle prilagođene površini tijela).

Trudnoća: Teratogeni učinci Kategorija

trudnoće B: Studije reprodukcije provedene su u dozama do 3200 mg/kg/dan kod štakora (otprilike 26 puta klinička doza za odrasle prilagođena tjelesnoj površini) i 100 mg/kg/dan kod kunića (otprilike 2 puta klinička doza za odrasle prilagođena tjelesnoj površini) i nisu otkrile dokaze o oštećenju plodnosti ili štetnom djelovanju nitazoksamida na fetus. Međutim, ne postoje adekvatne i dobro kontrolirane studije na trudnicama.

Dojilje Nije poznato

izlučuje li se nitazoksanid u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, potreban je oprez prilikom primjene nitazoksanida u dojilja.

Pedijatrijska primjena

Jedna tableta Alinia sadrži veću količinu nitazoksanida nego što je preporučeno za doziranje u djece te se stoga ne smije koristiti u djece u dobi od 11 godina ili mlađe. Alinia za oralnu suspenziju treba koristiti za doziranje nitazoksanida u djece. (Vidi DOZIRANJE I PRIMJENA)

Sigurnost i učinkovitost lijeka Alinia za oralnu suspenziju u pedijatrijskih bolesnika mlađih od godinu dana su... nije proučavano.

Gerijatrijska

primjena Klinička ispitivanja Alinia tableta i Alinia za oralnu suspenziju nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 i više godina kako bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika. Općenito, pri propisivanju Alinia tableta i Alinia za oralnu suspenziju treba uzeti u obzir veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca te istodobnih bolesti ili druge terapije lijekovima u starijih bolesnika. Kao što je navedeno u odjeljku MJERE OPREZA , ova se terapija mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre.

HIV-om zaraženi ili imunodeficientni pacijenti

Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenziju nisu ispitivane za liječenje proljeva uzrokovanog Giardia lamblia kod HIV-om zaraženih ili imunodeficientnih pacijenata. Nije se pokazalo da su Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenziju superiornije u odnosu na placebo u liječenju proljeva uzrokovanog Cryptosporidium parvum kod HIV-om zaraženih ili imunodeficientnih pacijenata (vidjeti KLINIČKE STUDIJE).

NUSPOJAVE Alinia tablete: U

kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima na 1657 HIV-neinficiranih pacijenata u dobi od 12 godina i starijih koji su primali različite režime doziranja Alinia tableta, najčešće prijavljene nuspojave, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile su: bol u trbuhu (6,6%), proljev (4,2%), glavobolja (3,1%) i mučnina (3,0%). U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su koristila preporučenu dozu, stope pojave ovih događaja nisu se značajno razlikovale od onih kod placeba. U placebo kontroliranim ispitivanjima HIV-neinficiranih pacijenata u dobi od 12 godina i starijih koji su primali Alinia tablete za liječenje proljeva uzrokovanog Giardia lamblia ili Cryptosporidium parvum, manje od 1% pacijenata prekinulo je terapiju zbog nuspojave.

Nuspojave koje se javljaju kod manje od 1% pacijenata u dobi od 12 godina i starijih koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju Alinia tableta navedena su u nastavku:

Tijelo kao cjelina: astenija, vrućica, bol, alergijska reakcija, bol u zdjelici, bol u leđima, zimica, zimica i vrućica, sindrom gripe.

Živčani sustav: vrtoglavica, pospanost, nesanica, tremor, hipestezija.

Probavni sustav: povraćanje, dispepsija, anoreksija, nadutost, zatvor, suha usta, žeđ.

Urogenitalni sustav: promjena boje urina, disurija, amenoreja, metroragija, bol u bubrezima, edem usana.

Metabolizam i prehrana: povećan SGPT.

Hemijski i limfni sustav: anemija, leukocitoza.

Koža: osip, svrbež.

Posebna osjetila: promjena boje očiju, bol u uhu.

Dišni sustav: epistaksa, bolesti pluća, faringitis.

Kardiovaskularni sustav: tahikardija, sinkopa, hipertenzija.

Mišićni sustav: mialgija, grčevi u nogama, spontani prijelomi kostiju.

Alinia za oralnu suspenziju: U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima na 613 HIV-nezaraženih pedijatrijskih bolesnika koji su primali Aliniu za oralnu suspenziju, najčešće prijavljene nuspojave, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile su: bol u trbuhu (7,8%), proljev (2,1%), povraćanje (1,1%) i glavobolja (1,1%). Obično su bile blage i prolazne. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stope pojave ovih događaja nisu se značajno razlikovale od onih kod placeba. Niti jedan od 613 pedijatrijskih bolesnika nije prekinuo terapiju zbog nuspojave.

Nuspojave koje su se pojavile u manje od 1% pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima Alinije za oralnu suspenziju navedene su u nastavku: Probavni sustav: mučnina, anoreksija, nadutost, povećanje apetita, povećane slinovnice. Tijelo kao cjelina: vrućica, infekcija, malaksalost. Metabolički i nutritivni poremećaji: povišen kreatinin, povišen SGPT. Koža: svrbež, znojenje. Posebna osjetila: promjena boje očiju (blijedožuta). Dišni sustav: rinitis. Živčani sustav: vrtoglavica. Urogenitalni sustav: promjena boje urina.

Nuspojave uočene kod odraslih bolesnika liječenih Alinia oralnom suspenzijom bile su slične onima uočenim kod odraslih bolesnika liječenih Alinia tabletama.

PREDOZIRANJE

Informacije o predoziranju nitazoksanimom nisu dostupne. U akutnim studijama na glodavcima i psima, oralni LD50 bio je veći od 10 000 mg/kg. Pojedinačne oralne doze do 4000 mg nitazoksamida primijenjene su zdravim odraslim dobrovoljcima bez značajnih nuspojava. U slučaju predoziranja, ispiranje želuca može biti prikladno ubrzo nakon oralne primjene. Pacijente treba pažljivo pratiti i pružiti im simptomatsko i potporno liječenje.

DOZIRANJE I PRIMJENA

Indikacija	Dob	Doziranje	Trajanje
Liječenje proljeva uzrokovanog <i>Giardia lamblia</i> ili <i>Cryptosporidium parvum</i> *	1-3 godine	5 ml Alinije za oralnu suspenziju (100 mg nitazoksamida) svakih 12 sati uz obrok	
	4-11 godina	10 ml Alinije za oralnu suspenziju (200 mg nitazoksamida) svakih 12 sati uz obrok	3 dana
	12 godina	1 tableta Alinia (500 mg nitazoksamida) svakih 12 sati s hranom ili 25 ml Alinia za oralnu suspenziju (500 mg nitazoksamida) svakih 12 sati s hranom	

* Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenziju nisu ispitivane za liječenje *Giardia lamblia* u HIV-om zaraženih ili imunodeficientnih pacijenata. Nije se pokazalo da su Alinia tablete i Alinia za oralnu suspenziju superiornije u odnosu na placebo u liječenju proljeva uzrokovanog *Cryptosporidium parvum* u HIV-om zaraženih ili imunodeficientnih pacijenata (vidjeti KLINIČKE STUDIJE).

Jedna tableta Alinie sadrži veću količinu nitazoksamida nego što je preporučeno za pedijatrijsko doziranje te se stoga ne smije koristiti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 11 godina ili mlađih.

UPUTE ZA MIJEŠANJE ALINIA ZA ORALNU SUSPENZIJU

Pripremite suspenziju u trenutku izdavanja na sljedeći način: Količina vode potrebna za pripremu suspenzije je 48 mL. Kucnite bočicu dok sav prašak ne počne slobodno teći. Dodajte otprilike polovicu ukupne količine vode potrebne za rekonstituciju i snažno protresite kako biste suspendirali prašak. Dodajte ostatak vode i ponovno snažno protresite.

Spremnik treba držati čvrsto zatvorenim, a suspenziju dobro protresti prije svake primjene. Suspenzija se može čuvati 7 dana, nakon čega se svaki neiskorišten dio mora zbrinuti.

NAČIN ISPORUKE

Alinia tablete su okrugle, žute, filmom obložene tablete s utisnutim natpisom ALINIA s jedne strane i 500 s druge strane. druga strana. Svaka tableta sadrži 500 mg nitazoksanida. Tablete su pakirane u HDPE bočice od 60 tablete i blisteri sa 6 tableta.

Boce od 60	NDC 67546-111-11
Kutije s 3 blistera	NDC 67546-111-32
(Alinia 3-dnevni terapijski paketi™)	

Alinia za oralnu suspenziju je ružičasti prašak koji se, kada se rekonstituira prema uputama, sadrži 100 mg nitazoksanida/5 mL. Rekonstituirana suspenzija ima ružičastu boju i boju jagode okus. Alinia za oralnu suspenziju dostupna je kao:

Bočice od 60 ml	NDC 67546-212-21
-----------------	------------------

Čuvanje i stabilnost: Tablete, nesuspendirani prašak i rekonstituiranu oralnu suspenziju čuvajte na 25° C (77° F); dopuštena odstupanja od 15-30° C (59-86° F). [Vidi USP kontrolirana sobna temperatura]

KLINIČKE STUDIJE

Proljevanje uzrokovano Giardia lamblia u odraslim i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih:

U dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji (Studija 1) provedenoj u Peru i Egiptu na odraslima i adolescentima s proljevom uzrokovano Giardia lamblia, trodnevni tretman s Alinia tabletama koje su davane 500 mg dva puta dnevno uspoređeno je s placebo tabletom tijekom 3 dana. Treća skupina pacijenata primila je otvoreno Alinia za oralnu suspenziju primjenjivala je 500 mg/25 ml suspenzije dva puta dnevno tijekom 3 dana. Druga dvostruko slijepa, kontrolirana studija (Studija 2) provedena je u Egiptu na odraslima i adolescentima s proljevom uzrokovanim Giardia lamblia uspoređivala je tablete Alinia primijenjene u dozi od 500 mg dva puta dnevno tijekom 3 dana s placebo tabletom. Za obje U ovim studijama, klinički odgovor je procijenjen 4 do 7 dana nakon završetka liječenja. Klinički Odgovor „dobro“ definiran je kao „bez simptoma, bez vodenaste stolice i ne više od 2 mekane stolice bez hematohezija unutar posljednja 24 sata“ ili 'bez simptoma i bez neformirane stolice unutar posljednja 48 sati' sati.' Postignute su sljedeće stope kliničkog odgovora:

Odrasli i adolescenti s proljevom uzrokovanim Giardia lamblia

Stope kliničkog odgovora* 4 do 7 dana nakon terapije

% (Broj uspjeha/Ukupno)

	Alinia tablete ¶ § 85%	Alinia za oralnu suspenziju ¶ § 83% (45/54)	Placebo tablete
Studija 1	(46/54)	-	44% (27/12.)
Studija 2	100% (8/8)	-	30% (3/10)

* Uključuje sve pacijente randomizirane s Giardia lamblia kao jedinim patogenom. Pacijenti koji nisu završili studije tretirani su kao neuspjesi. ¶

Stope kliničkog odgovora statistički značajno više u usporedbi s placebo.

§ Interval pouzdanosti od 95% za razliku u stopama odgovora za tabletu i suspenziju iznosi (-14%, 17%).

Neki pacijenti s „dobrim“ kliničkim odgovorima imali su ciste Giardia lamblia u uzorcima stolice 4 do 7 dana nakon završetka liječenja. Relevantnost rezultata pregleda stolice kod ovih pacijenata nije poznata. Pacijente treba liječiti na temelju kliničkog odgovora na liječenje.

Proljevanje uzrokovano Giardia lamblia u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 11 godina:

U randomiziranoj, kontroliranoj studiji provedenoj u Peru na 110 pedijatrijskih bolesnika s proljevom uzrokovanim Giardia lamblia, trodnevni tretman nitazoksanidom (100 mg dva puta dnevno kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 24-47 mjeseci, 200 mg dva puta dnevno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 11 godina) uspoređeno je s petodnevnom tijekom liječenja metronidazolom (125 mg dva puta dnevno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, 250 mg dva puta dnevno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina). Klinički odgovor procijenjen je 7 do 10 dana nakon početak liječenja s „dobrim“ odgovorom definiranim kao „bez simptoma, bez vodenaste stolice i bez više više od 2 mekane stolice bez hematohezije u posljednja 24 sata“ ili 'bez simptoma i bez neformiranih stolice unutar proteklih 48 sati.' Postignute su sljedeće stope kliničkog izlječenja:

Pedijatrijski pacijenti s proljevom uzrokovanim *Giardia lamblia*
Stope kliničkog odgovora 7 do 10 dana nakon početka terapije
Analize namjere liječenja i analize prema protokolu
% (Broj uspjeha/Ukupno), [95% interval pouzdanosti]

Stanovništvo	Nitazoksanid (3 dana)	Metronidazol (5 dana)	95% CI razlika
Analiza namjere liječenja†	85% (47/55)	80% (44/55)	90% (43/48) 83% [-9%, 20%]
Analiza po protokolu¶	(39/47)		[-8%, 21%]

† Analiza s namjerom liječenja uključuje sve pacijente randomizirane s pacijentima koji nisu završili studiju, a liječeni su kao neuspjesi.

¶ Analiza prema protokolu uključuje samo pacijente koji su uzeli sve svoje lijekove i završili studiju. Sedam pacijenata u svakoj skupini liječenja propustilo je barem jednu dozu lijeka, a jedan u skupina koja je primala metronidazol izgubljena je iz praćenja.

§ 95%-tni interval pouzdanosti razlike u stopama odgovora (nitazoksanid-metronidazol).

Neki pacijenti s „dobrim“ kliničkim odgovorima imali su ciste *Giardia lamblia* u uzorcima stolice 4 do 7 dana nakon završetka liječenja. Relevantnost rezultata pregleda stolice kod ovih pacijenata nije poznata. Pacijente treba liječiti na temelju kliničkog odgovora na liječenje.

Proljevo uzrokovan *Cryptosporidium parvumom* u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih:

U dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji provedenoj u Egiptu na odraslim i adolescentima s proljevom uzrokovanim *Cryptosporidium parvum*, trodnevni tretman s Alinia tabletama koje se primjenjuju 500 mg dva puta dnevno uspoređena je s placebo tabletom tijekom 3 dana. Treća skupina pacijenata primala je otvoreno liječenje lijekom Alinia tijekom Oralna suspenzija primijenjena je u dozi od 500 mg/25 ml dva puta dnevno tijekom 3 dana. Klinički odgovor bio je procijenjeno 4 do 7 dana nakon završetka liječenja. Klinički odgovor „dobar“ definiran je kao „ne simptomi, bez vodenaste stolice i ne više od 2 mekane stolice u posljednja 24 sata' ili 'bez simptoma' i bez neformirane stolice u posljednjih 48 sati.' Postignute su sljedeće stope kliničkog odgovora:

Odrasli i adolescenti s proljevom uzrokovanim *Cryptosporidium parvum*

Stope kliničkog odgovora 4 do 7 dana nakon terapije
% (Broj uspjeha/Ukupno)

	Alinia tablete	Alinia ovjes	Placebo tablete
* Analiza s namjerom	96% (27/28) ¶§	87% (27/31) ¶§	41% (27.11.)

† Iliječenje* Uključuje sve pacijente randomizirane s *Cryptosporidium parvum* kao jedinim patogenom. Pacijenti koji nisu završili studiju studije su tretirane kao neuspjesi.

¶ Stope kliničkog odgovora statistički značajno veće u usporedbi s placebo.

§ Interval pouzdanosti od 95% za razliku u stopama odgovora za tabletu i suspenziju iznosi (-10%, 28%).

U drugoj dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji tableta nitazoksanida provedenoj u Egiptu na odraslima i adolescenata s proljevom uzrokovanim *Cryptosporidium parvum* kao jedinim patogenom, kliničkim i Stope parazitološkog odgovora pokazale su sličan trend kao i u prvoj studiji. Stope kliničkog odgovora, procijenjene 2 do 6 dana nakon završetka liječenja, bilo je 71% (15/21) u skupini koja je primala nitazoksanid i 42,9% (9/21) u placebo skupini.

Neki pacijenti s „dobrim“ kliničkim odgovorima imali su oociste *Cryptosporidium parvum* u uzorcima stolice. do 7 dana nakon završetka liječenja. Relevantnost rezultata pregleda stolice kod ovih pacijenata je nepoznato. Pacijente treba liječiti na temelju kliničkog odgovora na liječenje.

Proljevo uzrokovan *Cryptosporidium parvum* u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 11 godina:

U dva dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s proljevom uzrokovanim *Cryptosporidium parvum*, trodnevni tretman nitazoksanidom (100 mg dva puta dnevno kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 47 godina) mjeseci, 200 mg dva puta dnevno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 11 godina) uspoređeno je s placebo. Jedan Studija je provedena u Egiptu na ambulantnim pacijentima u dobi od 1 do 11 godina s proljevom uzrokovanim *C. parvum*. Druga studija provedena je u Zambiji na pothranjenim pedijatrijskim pacijentima primljenim u bolnicu s proljevom uzrokovanim *C. parvum*. Klinički odgovor procijenjen je 3 do 7 dana nakon terapije s 'bunaricom' odgovor definiran kao 'bez simptoma, bez vodenaste stolice i ne više od 2 mekane stolice u posljednjih 24 sati' ili 'bez simptoma i bez neformirane stolice u posljednjih 48 sati'. Sljedeća klinička dobivene su stope odgovora:

Pedijatrijski pacijenti s proljevom uzrokovanim *Cryptosporidium parvum*
Stope kliničkog odgovora 3 do 7 dana nakon terapije, analize namjere liječenja (Intent-to-Treat)
% (Broj uspjeha/Ukupno)

Stanovništvo	Nitazoksanid*	Placebo
Ambulantna studija, dob 1 - 11 godina	88% (21/24)	38% (9/24)
Stacionarna studija, Pothranjeni dob , 12-35 mjeseci	56% (14/25)	23% (5/22)

* Stope kliničkog odgovora statistički značajno više u usporedbi s placebo. 60% se smatralo jako pothranjenima, 19% umjereno pothranjenima, a 17% blago pothranjenima.

Neki pacijenti s „dobrim“ kliničkim odgovorima imali su oociste *Cryptosporidium* u uzorcima stolice 3 do 7 dana nakon završetka liječenja. Relevantnost rezultata pregleda stolice kod ovih pacijenata nije poznata. Pacijente treba liječiti na temelju kliničkog odgovora na liječenje.

Proljev uzrokovan *Cryptosporidium parvum*om kod pacijenata s AIDS-om: _____

Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija nije pokazala kliničke stope izlječenja koje bi se značajno razlikovale od placebo kontrole kada je provedena na hospitaliziranim, teško pothranjenim pedijatrijskim pacijentima sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS) u Zambiji. U ovoj studiji, pedijatrijski pacijenti primili su trodnevnu kuru suspenzije nitazoksanida (100 mg dva puta dnevno kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 12 do 47 mjeseci, 200 mg dva puta dnevno kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 4 do 11 godina) i procijenjeni su na odgovor četiri dana nakon završetka liječenja.

Samo na recept

Američki patenti br. 5,578,621; 6,020,353; 5,968,961; 5,387,598; 6,117,894; 5,965,590.

DATUM IZDAVANJA: lipanj 2005.

ROMARK PHARMACEUTICALS Odjel tvrtke
Romark Laboratories, LC
3000 Bayport Drive, apartman 200, Tampa, FL 33607
Telefon: 813-282-8544, faks: 813-282-4910
E-pošta: customer.service@romark.com Web-
mjesto: www.romark.com