



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4 5 0 3

BUENOS AIRES, **22 ABR 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002133-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED representada en el país por la firma INVESTITARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto TROPICUR / MEFLOQUINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA 274,09 mg equivalentes a 250 mg de MEFLOQUINA BASE, autorizado por el Certificado N° 44.825.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 252 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

7

CG

GP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4503

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 29 a 97, desglosándose de fojas 29 a 51; e información para el paciente de fojas 112 a 153, desglosándose de fojas 112 a 125, para la Especialidad Medicinal denominada TROPICUR / MEFLOQUINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA 274,09 mg equivalentes a 250 mg de MEFLOQUINA BASE anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.825 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

7 CG

110



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4 5 0 3

conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

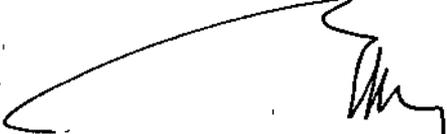
Expediente Nº 1-0047-0000-002133-16-6

DISPOSICIÓN Nº

mel-ji

4 5 0 3

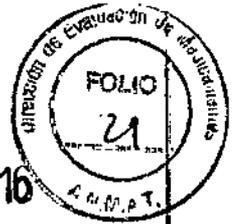
CG


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

ORIGINAL

503
PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N°5904/96)



22 ABR 2016

Tropicur®
Clorhidrato de mefloquina
Roche

Comprimidos ranurados

Industria Suiza
Expendio bajo receta

Composición

Cada comprimido ranurado contiene: 274,09 mg de clorhidrato de mefloquina, equivalentes a 250 mg de mefloquina base, en un excipiente compuesto por: celulosa microcristalina 63,02 mg, lactosa 50,61 mg, poloxámero 3800: 2,94 mg, estearato de magnesio 11,0 mg, povidona 40 mg, alginato de calcio-amonio 11,76 mg, talco 11 mg y almidón de maíz 28,88 mg.

Acción terapéutica

Antiprotozoario. Antipalúdico. Metanolquinolina.

Indicaciones

Quimioprofilaxis, tratamiento curativo y tratamiento de urgencia (reserva) de la malaria.

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis de la malaria con Tropicur es particularmente recomendada cuando se viaja a zonas endémicas o donde existe alto riesgo de infección por cepas de *P. falciparum* resistente a otros antipalúdicos.

Tratamiento curativo

Tropicur está indicado para el tratamiento oral de la malaria, en particular de la provocada por cepas de *P. falciparum* resistentes a otros antipalúdicos. También puede utilizarse para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* y de otras formas mixtas de malaria (véase Posología y formas de administración). Luego del tratamiento con Tropicur para el paludismo por *P. vivax*, se debe considerar la profilaxis para la recidiva con un derivado de la 8-aminoquinolina, por ejemplo, primaquina, a fin de eliminar los parásitos en la fase hepática. Como la sensibilidad al parásito puede variar geográficamente y con el tiempo, se recomienda que el tratamiento se guíe por las directivas nacionales e internacionales.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

JOAQUÍN SORRUCHO
ARDEBARRIO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

CC



Tratamiento de urgencia (reserva)

Tropicur también puede ser indicado como medicamento de urgencia (reserva) para la autoadministración por el viajero en caso de emergencia si sospecha que está infectado de malaria y no tiene la posibilidad de cuidados médicos rápidos en un plazo de 24 horas o si el producto no está disponible en el lugar.

Cáacterísticas farmacológicas-Propiedades

Código ATC: P01B C02.

Grupo farmacoterapéutico: Antiprotozoario. Antipalúdico. Metanolquinolina.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tropicur actúa contra las formas intraeritrocitarias asexuales del parásito de la malaria humana: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*.

Es efectivo en el tratamiento y quimioprofilaxis de la malaria.

Tropicur también es eficaz contra parásitos de la malaria resistentes a otros fármacos antipalúdicos, como la cloroquina y otros derivados de la 4-aminoquinolina, el proguanil, la pirimetamina y las combinaciones de pirimetamina y sulfamida. Se observó resistencia a *P. falciparum* contra mefloquina, particularmente en regiones del sudeste de Asia, con múltiples resistencias. En algunas zonas, se evidenció resistencia cruzada entre mefloquina y halofantrina y entre mefloquina y quinina.

Eficacia clínica

En un estudio aleatorizado, doble-ciego, viajeros no inmunizados que visitaron un área endémica recibieron mefloquina como quimioprofilaxis contra la malaria (483 personas) o atovacuona-proguanil (493 personas). El criterio de valoración primario fue la frecuencia general de eventos adversos, evaluados 7 días después de abandonar la zona palúdica. La eficacia de la quimioprofilaxis fue uno de los objetivos secundarios evaluados. El promedio de duración del viaje fue aproximadamente de 2,5 semanas, y el 79% viajó hacia África. Inicialmente, 1.013 personas fueron asignadas al azar para recibir mefloquina (n = 505) o atovacuona-proguanil (n = 508).

Treinta y siete personas interrumpieron el tratamiento por diversas razones. Entre las 976 restantes, que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, 966 (99%) lo completaron y en total, 963 fueron monitoreadas durante todo el período de observación de 60 días, durante el cual se recolectó información sobre eficacia. En 10 personas se identificaron anticuerpos contra la proteína circumsporozoito (5 en cada grupo de tratamiento); sin embargo, ninguna de ellas desarrolló malaria (la eficacia mínima fue 100% para ambas, mefloquina y atovacuona-proguanil).

Joaquín Sorroche
 JOAQUÍN SORROCHE
 APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

La presencia de alimentos en el estómago incrementa significativamente la velocidad y el grado de absorción, lo que genera un aumento de la biodisponibilidad de aproximadamente 40 %. La concentración plasmática máxima se alcanza 6 – 24 horas (mediana de alrededor de 17 horas) después de la administración de una dosis única de Tropicur. La concentración plasmática máxima expresada en $\mu\text{g/l}$ es casi equivalente a la dosis en miligramos. Por lo tanto, una dosis única de 1.000 mg logra una concentración máxima de 1.000 $\mu\text{g/l}$ en promedio. Durante la administración semanal de una dosis única de 250 mg, se alcanza el estado de equilibrio después de 7 – 10 semanas, con concentraciones plasmáticas máximas de 1.000/2.000 $\mu\text{g/l}$.

Distribución

En adultos sanos, el volumen aparente de distribución es de aproximadamente 20 l/kg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos. La mefloquina puede acumularse en los eritrocitos parasitados a concentraciones iguales a casi el doble de las observadas en el plasma. La unión a proteínas es de aproximadamente 98 %. Se considera necesario para una eficacia quimioprolifáctica del 95% una concentración plasmática de 620 ng/ml de mefloquina por mililitro.

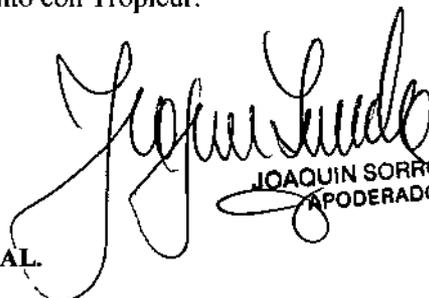
La mefloquina atraviesa la placenta. La excreción en la leche materna parece ser mínima (véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia).

Biotransformación

Se han identificado dos metabolitos de la mefloquina en seres humanos. El principal, el ácido 2,8 bis-trifluorometil-4-quinolona carboxílico, es inactivo contra *P. falciparum*. En un estudio en voluntarios sanos, este metabolito apareció en el plasma 2 – 4 horas después de la administración oral de una dosis única. Sus concentraciones plasmáticas máximas, 50% más altas que las de la mefloquina, se alcanzaron después de 2 semanas. A partir de entonces, los niveles plasmáticos del metabolito principal y la mefloquina se redujeron a una velocidad similar. El área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) fue 3 – 5 veces superior para el metabolito principal respecto del compuesto parenteral. El otro metabolito, un alcohol, se observó sólo en pequeñas cantidades.

La mefloquina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 para formar carboximefloquina e hidroximefloquina. Por ello, se espera que los fármacos que inhiben o inducen el citocromo P450, puedan influir sobre el metabolismo de la mefloquina.

En experimentos *in vitro* se ha evaluado el efecto de la mefloquina sobre la actividad del citocromo P450. Los valores IC_{50} determinados por CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5 fueron mayores que 50 μM . Los valores IC_{50} de $30 \pm 3 \mu\text{M}$ y $38 \pm 6 \mu\text{M}$ fueron determinados por CYP 2D6 y 2B6, respectivamente. Con las concentraciones plasmáticas máximas de mefloquina, de aproximadamente 1 μM (concentración terapéutica máxima de $420 \pm 141 \text{ ng/ml}$ [$1,1 \pm 0,4 \mu\text{M}$]), es poco probable que se produzca inhibición clínicamente significativa del citocromo durante el tratamiento con Tropicur.


JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

4503



Eliminación

En diversos estudios realizados con adultos sanos, el valor promedio de vida media de eliminación de la mefloquina osciló entre 2 a 4 semanas (3 semanas en promedio). El clearance total, esencialmente hepático, es de aproximadamente 30 ml/min. Las evidencias sugieren que la mefloquina se excreta principalmente por la bilis y las heces. En voluntarios, la excreción urinaria de mefloquina inalterada y la de su principal metabolito fueron del 9% y del 4% de la dosis administrada, respectivamente. Las concentraciones de otros metabolitos fueron demasiado bajas como para ser determinadas en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos y Pacientes de edad avanzada

No se ha observado ninguna modificación importante asociada con la edad respecto de la farmacocinética de la mefloquina. La dosis en niños fue determinada por extrapolación, a partir de la dosis recomendada en el adulto.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal, ya que sólo una pequeña fracción del fármaco es excretada por los riñones. La mefloquina y su metabolito principal no se eliminan de manera significativa por hemodiálisis. En los pacientes en diálisis, no es necesario hacer un ajuste especial de la dosis para la quimioprofilaxis a fin de obtener concentraciones plasmáticas idénticas a las registradas en personas sanas.

Embarazo

El embarazo no produce efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de la mefloquina.

Malaria aguda

La farmacocinética de la mefloquina puede alterarse en la malaria aguda.

Grupos étnicos

Se han comprobado diferencias farmacocinéticas entre diversos grupos étnicos. En la práctica, sin embargo, estas variaciones son de menor importancia en comparación con el estado inmune del huésped y la susceptibilidad del parásito.

Quimioprofilaxis a largo plazo

La vida media de eliminación de la mefloquina no se modifica durante la quimioprofilaxis a largo plazo.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad crónica llevados a cabo durante 2 años en ratones no mostraron efectos adversos con dosis diarias de 5 o 12,5 mg/kg; con 30 mg/kg, se observó una ligera disminución del peso corporal en los animales macho y un incremento en el número de muertes de animales hembra.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

CG



4503

ORIGINAL

Cuando se administran diariamente dosis elevadas por largo plazo, se verifica rápidamente acumulación en ratas y perros, debido a la larga vida media biológica de la mefloquina. Esta situación provoca efectos tóxicos que se manifiestan en forma de daños a los tejidos del hígado y del sistema linfático. Los estudios en monos *Rhesus* han mostrado signos de toxicidad. No se encontraron efectos cancerígenos en ratas ni ratones.

En estudios de embriotoxicidad, se registraron defectos en ratas y ratones, así como también efectos letales en embriones de ratas, ratones y conejos cuando se administraron dosis tóxicas de mefloquina a madres en el inicio de la gestación. En ratas macho, se observó esterilidad irreversible durante la administración de dosis tóxicas. En los seres humanos, los datos acumulados sobre el uso de mefloquina durante los dos últimos trimestres del embarazo no indican un efecto negativo sobre el feto. Hasta la fecha, la experiencia con el uso de mefloquina durante el primer trimestre del embarazo es insuficiente. No existe hasta ahora evidencia de efectos adversos sobre el embrión o el feto.

Posología y formas de administración

La mefloquina tiene un sabor amargo y algo urente. Los comprimidos ranurados de Tropicur deben tragarse enteros, sin masticar, preferentemente después de las comidas, con por lo menos un vaso de líquido.

En los niños pequeños y en personas con trastornos de la deglución, los comprimidos ranurados pueden ser triturados y disueltos en agua o leche.

Dosificación para la quimiopprofilaxis estándar
Dosis habitual

La dosis quimiopprofiláctica recomendada de Tropicur es de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal una vez por semana:

Tabla 2

Peso corporal (kg)	Dosis semanal
5 - 20 kg	¼ comprimido ranurado
>20 - 30 kg	½ comprimido ranurado
>30 - 45 kg	¾ comprimido ranurado
> 45 kg	1 comprimido ranurado

La dosis semanal se debe administrar regularmente, siempre el mismo día de la semana y preferiblemente después de una comida. Para poder asegurarse de que Tropicur será bien tolerado antes de viajar a una zona palúdica, se recomienda comenzar con la quimiopprofilaxis 10 días antes de partir (es decir, la primera dosis 10 días antes de viajar y la segunda dosis 3 días antes de viajar). Las dosis siguientes deberán tomarse una vez a la semana (en días fijos).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

Joaquín Sorroche
JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

4503



La experiencia con Tropicur en niños menores de 3 meses de edad o con un peso inferior a 5 kg es limitada. La dosis en niños ha sido determinada por extrapolación a partir de la dosis recomendada en adultos (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Instrucciones especiales para la administración

Quimioprofilaxis

En caso de viaje de último momento a zonas de alto riesgo de infección, donde no se pueda comenzar la quimioprofilaxis una semana antes de la partida a la zona endémica, conviene tomar una dosis de carga; ésta consiste en la toma de la dosis semanal durante tres días consecutivos. Luego la quimioprofilaxis se continúa a intervalo semanal, a la dosis habitual recomendada.

Tabla 3

1° día	primera dosis
2° día	segunda dosis
3° día	tercera dosis
Una semana después	dosis semanal normal

La administración de una dosis de carga puede asociarse con aumento de los eventos adversos.

En algunos casos, como cuando el viajero toma Tropicur por primera vez o si está tomando otros fármacos, puede ser apropiado comenzar la quimioprofilaxis dos a tres semanas antes del viaje programado, para asegurarse de que Tropicur o la asociación medicamentosa sean bien tolerados y poder considerar posibles alternativas (véanse *Precauciones y advertencias; e Interacciones*).

Para reducir el riesgo de malaria después de abandonar la zona endémica, la quimioprofilaxis debe continuar durante 4 semanas (período de tratamiento mínimo 6 semanas). De este modo se asegura la persistencia de concentraciones plasmáticas eficaces. La duración máxima recomendada de administración de Tropicur es de 12 meses.

Si la quimioprofilaxis con Tropicur fracasa, los profesionales sanitarios deben evaluar cuidadosamente los medicamentos antimaláricos a utilizar con fines terapéuticos. Respecto del uso de halofantrina, véase *Precauciones y advertencias; e Interacciones*.

Tratamiento curativo

Posología habitual

La dosis terapéutica total recomendada de mefloquina es de 20 - 25 mg/kg de peso corporal. Una dosis total menor de 15 mg / kg puede ser suficiente para los individuos parcialmente inmunes.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

Joaquín Soriano
JOAQUÍN SORIANO
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bloquímica
Directora Técnica

450



Las dosis terapéuticas recomendadas totales de comprimidos de Tropicur en relación con el peso corporal y el estado inmunológico se presentan en la Tabla 4:

Tabla 4

Peso corporal (kg)	Dosis total	Dosis fraccionada *
5 - 10 kg	½ - 1 comprimido ranurado	
>10- 20 kg	1 - 2 comprimido(s) ranurado(s)	
>20- 30 kg	2 - 3 comprimidos ranurados	2 o 2 + 1
>30- 45 kg	3 - 4 comprimidos ranurados	2 + 1 o 2 + 2
>45- 60 kg	5 comprimidos ranurados	3 + 2
> 60 kg	6 comprimidos ranurados	3 + 2 + 1

*El fraccionamiento de la dosis terapéutica total en 2 - 3 tomas a intervalos de 6 - 8 horas, puede reducir la aparición de eventos adversos o su gravedad.

La experiencia adquirida con Tropicur en niños menores de 3 meses de edad o con un peso inferior a 5 kg es limitada (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

No se cuenta con datos específicos concernientes a la administración de dosis totales superiores a 6 comprimidos en pacientes excedidos de peso.

Instrucciones especiales para la administración

Para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada, la asociación de mefloquina con artesunato ha sido recomendada, como parte de una terapia combinada basada en artemisinina que debería incluir por lo menos 3 días de tratamiento con un derivado de la artemisinina.

En personas con inmunidad parcial, por ejemplo los habitantes de zonas endémicas, una dosis estándar completa también debería utilizarse .

Se debe administrar una nueva dosis completa a los pacientes que vomiten antes de 30 minutos después de haber recibido el medicamento. Si el vómito se produce 30 – 60 minutos después de la toma, administrar media dosis a modo suplementario.

Luego del tratamiento de la malaria por *P.vivax* es conveniente realizar una quimioprofilaxis para recaídas con un derivado de la amino-8-quinoleína (por ejemplo, primaquina) a fin de evitar las formas hepáticas del parásito.

Si un tratamiento a dosis plena de Tropicur no logra mejorías en 48 – 72 horas, no seguir utilizando Tropicur y elegir otra medicación para continuar la terapia.

Cuando se establece el diagnóstico de malaria durante un tratamiento quimioprofiláctico con Tropicur, el profesional sanitario deberá evaluar qué medicación usar terapéuticamente. Con respecto al empleo de halofantrina, véanse *Contraindicaciones e Interacciones*.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

Se puede utilizar Tropicur para el tratamiento de la malaria grave después de la administración inicial de artesunato o quinina intravenosa durante por lo menos 2 – 3 días. Se debe respetar un intervalo terapéutico de por lo menos 12 horas después de la última dosis de quinina para evitar las interacciones resultantes de los efectos adversos.

La terapia combinada con artemisinina (TCA) se recomienda como el estándar de cuidado para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*, independientemente de la región de la adquisición. La mefloquina es una molécula socia recomendada para su inclusión en la TCA.

Tratamiento de urgencia (reserva)

Tropicur puede ser recetado como medicamento de urgencia, cuando no se puede obtener atención médica en un plazo de 24 horas después del inicio de los síntomas. La automedicación debe comenzar con una dosis de 15 mg/kg de peso corporal; para los pacientes que pesen 45 kg o más, la dosis inicial debe ser de 3 comprimidos de Tropicur. Si no es posible obtener ayuda médica en un plazo de 24 horas, y no se han observado reacciones adversas graves, la segunda fracción de la dosis terapéutica total debe ser tomada de 6 – 8 horas más tarde (2 comprimidos en pacientes que pesen 45 kg o más). Aquellos que pesen más de 60 kg deben tomar 1 comprimido adicional 6 – 8 horas después de la segunda dosis (*véase recomendaciones de dosis para el Tratamiento curativo*).

Los pacientes deben consultar con un profesional sanitario tan pronto como sea posible, incluso si se sienten plenamente recuperados, para confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha.

Contraindicaciones

Tropicur está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la mefloquina o compuestos químicamente relacionados (por ejemplo: quinina o quinidina), o a cualquiera de sus excipientes.

Tropicur no debe prescribirse para la quimioprofilaxis a pacientes con depresión aguda o antecedentes de depresión, trastornos de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia, ideación suicida, comportamiento que pone en riesgo la propia vida u otra afección psiquiátrica severa o antecedentes de convulsiones (*véase Precauciones y advertencias e Interacciones*).

Debido al riesgo de prolongación potencialmente fatal del intervalo QT, halofantrina no se debe administrar con Tropicur para la quimioprofilaxis y el tratamiento de la malaria o dentro de las 15 semanas posteriores a la última dosis de Tropicur (*véase Precauciones y advertencias e Interacciones*).

Insuficiencia hepática severa. (*véase Reacciones adversas y Precauciones y advertencias*)

Antecedentes de fiebre de los pantanos hemoglobinúrica (malaria con presencia de hemoglobina en la orina).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

450



Por el momento se deberá considerar la quimioprolifaxis en pacientes con insuficiencia severa de la función hepática como una contraindicación, ya que no hay datos en tales pacientes..

Precauciones y advertencias

Hipersensibilidad

Como puede suceder con la mayoría de los medicamentos, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad impredecibles, desde erupciones cutáneas leves hasta reacciones anafilácticas (véase *Reacciones adversas*).

Los pacientes deben ser instruidos para dejar de tomar el medicamento y consultar con un profesional sanitario si desarrollan exantema. Dada la muy prolongada vida media de la mefloquina, es particularmente importante la interrupción del tratamiento, si es necesario, para intervenir tan pronto como sea posible.

Trastornos convulsivos

En caso de epilepsia, Tropicur puede aumentar el riesgo de convulsiones. Tropicur sólo puede ser administrado a estos pacientes en forma terapéutica (es decir, no para terapia de urgencia) y únicamente en caso de indicación médica imperativa (véase *Interacciones y Contraindicaciones*).

La administración concomitante de mefloquina y anticonvulsivos (p. ej., ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) podría reducir el control de las convulsiones al disminuir los niveles plasmáticos del anticonvulsivo. Por lo tanto, se debe monitorear la concentración sérica de los anticonvulsivos y ajustar la dosis según sea necesario en los pacientes que toman medicamentos de esta clase, entre ellos, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, en combinación con mefloquina.

La coadministración de mefloquina y medicamentos que se sabe reducen el umbral epileptógeno (antidepresivos como los inhibidores tricíclicos o selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI); bupropión, antipsicóticos, tramadol, cloroquina o algunos antibióticos) podría incrementar el riesgo de convulsiones (véase *Interacciones*).

Trastornos de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, la eliminación de la mefloquina se puede prolongar, lo que resulta en mayores concentraciones plasmáticas y mayor riesgo de reacciones adversas.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

[Handwritten signature]
COMADON SOROCHE
APROBADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

La mefloquina puede causar síntomas psiquiátricos, tales como ansiedad, paranoia, depresión, alucinaciones y comportamiento psicótico. En ocasiones se informó persistencia de estos síntomas largo tiempo después de interrumpir la mefloquina. Se han reportado casos de suicidios, pensamientos suicidas y comportamiento que pone en riesgo la propia vida, como intentos de suicidio (véase Reacciones adversas) Para reducir el riesgo de tales reacciones adversas, no se debe administrar mefloquina como quimioprofilaxis en pacientes con trastornos psiquiátricos históricos o activos tales como depresión aguda o reciente, trastornos de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia u otra condición psiquiátrica grave (véase *Contraindicaciones*).

Cuando se utiliza para quimioprofilaxis, el perfil de seguridad de la mefloquina se caracteriza por el predominio de reacciones adversas neuropsiquiátricas. La aparición de síntomas psiquiátricos agudos, como sueños anormales, pesadillas, ansiedad aguda, depresión, agitación o confusión mental durante la quimioprofilaxis con Tropicur puede ser el preludio de síntomas más serios. Los pacientes que reciben quimioprofilaxis para la malaria con la misma deben ser informados acerca del hecho de que si estas reacciones o cambios en su estado mental ocurrieran durante el uso de la mefloquina, deben interrumpir el tratamiento con mefloquina y buscar ayuda médica de inmediato para que la mefloquina pueda ser reemplazada por medicación de prevención contra la malaria. Debido a la prolongada vida media de la mefloquina, las reacciones adversas a Tropicur pueden manifestarse o persistir después de la discontinuación del medicamento. En un número menor de pacientes han sido informadas algunas reacciones adversas neuropsiquiátricas (incluidas depresión, mareos o vértigo y la pérdida de equilibrio) las cuales pueden continuar durante meses o más tiempo después de la suspensión del medicamento.

Trastornos oculares

Se informaron casos de daño ocular durante el tratamiento con mefloquina, incluidos entre otros, neuropatía óptica y trastornos de la retina. Todo paciente que presente un desorden visual, debe consultar con su médico, ya que puede ser necesaria la interrupción de Tropicur en determinadas situaciones.

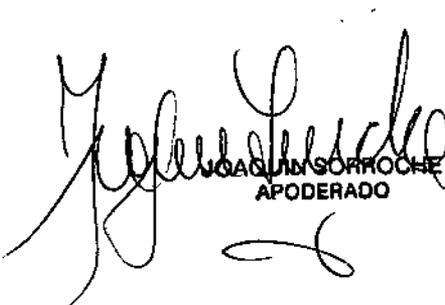
Neuropatías

Se han reportado casos de neuropatías motoras y sensoriales. Para evitar un daño irreversible, el tratamiento con Tropicur debe suspenderse si se manifiestan síntomas de neuropatía, como por ejemplo, dolor urente, disestesia, hipoestesia y/o debilidad muscular. (véase *Reacciones adversas*)

La experiencia con Tropicur en niños menores de 3 meses de edad o que pesen menos de 5 kg es limitada.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

C6


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

4 5 0 3



Toxicidad cardíaca

La mefloquina debe ser administrada con precaución en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca, ya que se han observado alteraciones temporales en la conducción cardíaca durante el uso curativo y preventivo.

La administración concomitante de mefloquina y otros compuestos relacionados (p. ej., quinina, quinidina y cloroquina) podría producir anomalías electrocardiográficas.

Debido al riesgo de prolongación potencialmente mortal del intervalo QT, no debe administrarse halofantrina durante el empleo quimioproláctico o terapéutico de Tropicur ni durante las 15 semanas después de la última dosis de Tropicur (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Debido al incremento de las concentraciones plasmáticas y la prolongación de la vida media de la mefloquina después de la administración oral simultánea de ketoconazol, también existe el aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT cuando se administra juntamente ketoconazol con Tropicur en forma quimioproláctica o como tratamiento antimalárico curativo o 15 semanas después de la última dosis de Tropicur (*véanse Interacciones; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con un médico si presentan signos de arritmia o palpitaciones durante la quimioprolaxis con mefloquina. En casos raros, estos síntomas podrían preceder a efectos secundarios cardiológicos severos.

Insuficiencia renal

Debido a los datos limitados, la mefloquina debe ser administrada con precaución en los pacientes con insuficiencia renal.

Neumonitis

Se han reportado casos de neumonitis de posible etiología alérgica en pacientes tratados con mefloquina (*véase Reacciones adversas*). A quienes desarrollan signos de disnea, tos seca o fiebre, etc. mientras reciben mefloquina, se les debe recomendar que se contacten con un médico para someterse a un examen clínico.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

Los inhibidores e inductores de la isoenzima CYP3A4 podrían modificar la farmacocinética/metabolismo de la mefloquina, causando un aumento o una disminución en las concentraciones plasmáticas de mefloquina (*véase Interacciones*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SÁBROSCHÉ
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

12

Interacción con vacunas

Cuando la mefloquina es administrada en combinación con vacunas vivas orales contra la fiebre tifoidea, no puede excluirse la atenuación de la inmunización. Las vacunas con bacterias vivas atenuadas orales deben administrarse en consecuencia al menos 3 días antes de la primera dosis de mefloquina (véase *Interacciones*).

Uso a largo plazo

En los estudios clínicos, este medicamento no se administró durante más de un año. Si se administra por un período de tiempo prolongado, se deben realizar evaluaciones frecuentes, incluso pruebas de la función hepática y exámenes oftálmicos periódicos.

Intolerancia a la galactosa

Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Resistencia medicamentosa según la geografía:

Ocurren patrones de resistencia geográficos a los medicamentos para *P. falciparum* y el fármaco de elección para la quimioprolifaxis de la malaria podría ser diferente entre una región y otra.

La resistencia de *P. falciparum* a la mefloquina ha sido reportada, predominantemente en el Sudeste Asiático en áreas con resistencia múltiple al fármaco. En algunas regiones han sido observadas resistencia cruzada entre mefloquina y halofantrina, y resistencia cruzada entre mefloquina y quinina.

Para asesoramiento sobre patrones de resistencia geográficos actualizados se deberá consultar con los Centros nacionales de expertos especializados.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han informado casos de agranulocitosis y anemia aplásica durante el tratamiento con Tropicur (véase *Reacciones adversas*).

Hipoglucemia

Se debe considerar la posibilidad de hipoglucemia en pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica congénita.

Los pacientes no deben desestimar la posibilidad de una nueva infección o recrudescimiento luego de administrar un tratamiento antipalúdico efectivo.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SOBROCHO
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe tener precaución con las actividades que requieren de un estado de alerta y de la coordinación de motricidad fina, como manejar, pilotear un avión, operar maquinaria o bucear en aguas profundas, ya que se han informado mareos, vértigo o pérdida del equilibrio, u otros trastornos del sistema nervioso central o periférico y desequilibrios psiquiátricos durante y después del uso de la mefloquina. Estos efectos podrían ocurrir después de discontinuar el tratamiento. En una pequeña proporción de pacientes, se ha reportado que el mareo, el vértigo o la pérdida de equilibrio podrían persistir por meses o más, incluso después de discontinuar el medicamento (véase *Reacciones adversas*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo mientras reciban quimioprofilaxis para la malaria con Tropicur y durante tres meses después de suspender el tratamiento.

Embarazo

En dosis 5 - 20 veces superiores a la dosis terapéutica utilizada en seres humanos, la mefloquina se manifestó teratogénica en ratones y ratas, así como embriotóxica en conejos. Sin embargo, la experiencia clínica con Tropicur no ha demostrado efectos embriotóxicos o teratógenos, pero no existen estudios clínicos controlados realizados sobre este tema. Los datos de una cantidad limitada de embarazos expuestos indican que la mefloquina no causa efectos adversos en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Hasta la fecha, no hay otra información epidemiológica relevante disponible.

Por lo tanto:

- Debido a la gravedad del paludismo durante el embarazo, las mujeres embarazadas o aquellas que planean quedar embarazadas no deben viajar a zonas endémicas. Se debe considerar el tratamiento quimioprofiláctico con mefloquina independientemente del término del embarazo, pero respetando estrictamente las indicaciones.
- El uso de mefloquina como tratamiento curativo en mujeres embarazadas está limitado al paludismo agudo sin complicaciones, cuando la quinina está contraindicada o en caso de resistencia de *Plasmodium falciparum* a la quinina.

Tropicur sólo debe utilizarse durante el embarazo si es absolutamente necesario. Sin embargo, si se produce un embarazo no planeado durante la quimioprofilaxis para la malaria con Tropicur, no se considera una indicación para la interrupción del embarazo. Para el uso de la mefloquina durante el embarazo, deben consultarse las directivas nacionales e internacionales actuales.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Lactancia

La mefloquina es excretada en pequeñas cantidades en la leche materna, cuya actividad se desconoce. La evidencia circunstancial sugiere que no se producen efectos adversos en los lactantes cuyas madres están tomando Tropicur. Para el uso de la mefloquina en madres lactantes deben consultarse las directivas nacionales e internacionales actuales.

Interacciones

Halofantrina

La administración simultánea de Tropicur y otras sustancias relacionadas (quinina, quinidina o cloroquina, por ejemplo) puede causar anomalías electrocardiográficas y aumentar el riesgo de convulsiones (*véase Posología y formas de administración*). Los datos existentes indican que el uso de la halofantrina durante el tratamiento antimalárico quimioprolifático o curativo con Tropicur, o hasta 15 semanas después de la última dosis de Tropicur provoca un alargamiento significativo del intervalo QT (*véase Precauciones y advertencias*). Debido al incremento de las concentraciones plasmáticas y de la vida media de la mefloquina después de la administración oral simultánea de ketoconazol, también existe un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT cuando se administra ketoconazol durante el tratamiento antimalárico quimioprolifático o curativo con Tropicur o 15 semanas después de la última dosis de Tropicur (*véanse Interacciones; Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No se comprobó prolongación clínicamente significativa del intervalo QT con mefloquina sola.

Otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Esta parece ser la única interacción clínicamente significativa de este tipo registrada con Tropicur, aunque teóricamente, la coadministración de otros fármacos conocidos por alterar el sistema de conducción cardíaca (por ejemplo, antiarrítmicos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, antihistamínicos o antagonistas H₁, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas) también podrían contribuir a prolongar el intervalo QT. Sin embargo, no hay datos concluyentes de que la administración concomitante de mefloquina y los fármacos antedichos afecte la función cardíaca.

Anticonvulsivos y medicamentos que reducen el umbral epileptógeno

En pacientes tratados con anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina, por ejemplo), la administración concomitante de Tropicur puede causar la aparición de convulsiones por reducción de los niveles plasmáticos del anticonvulsivante. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis del anticonvulsivante (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

JOAQUIN SORROCHE
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



CG

La administración simultánea de mefloquina y los medicamentos que se sabe reducen el umbral epileptógeno (antidepresivos como los inhibidores tricíclicos o selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI); bupropión, antipsicóticos, tramadol, cloroquina o algunos antibióticos) podría incrementar el riesgo de convulsiones (véase *Precauciones y advertencias*).

Cuando Tropicur se administra junto con una vacuna oral viva contra la fiebre tifoidea, no se puede excluir el debilitamiento de la inmunidad conferido por esta última. Por esta razón la vacunación con vacunas vivas atenuadas se debe completar por lo menos tres días antes de la primera dosis de Tropicur.

En los estudios de interacción en voluntarios sanos a los que se coadministró Tropicur (una dosis oral única de 500 mg) y ketoconazol (400 mg/día durante 10 días), la concentración plasmática máxima de la mefloquina aumentó de $345,1 \pm 43,2$ ng/ml a $567,7 \pm 88,7$ ng/ml. Cambios similares se han documentado en voluntarios sanos que recibieron simultáneamente Tropicur (una dosis oral única de 500 mg) y rifampicina (600 mg/día durante 7 días), observándose una disminución en la concentración plasmática máxima de mefloquina de $855,6 \pm 168,0$ ng/ml a $695,7 \pm 56,6$ ng/ml.

Otras interacciones/inhibidores e inductores de CYP3A4

La mefloquina se metaboliza principalmente en el hígado mediante el sistema del citocromo P450. Estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos mostraron que CYP 3A4 es la isoenzima principalmente implicada en el metabolismo y los principales metabolitos formados son carboximefloquina e hidroximefloquina. El metabolismo de mefloquina dependiente de CYP 3A4 puede causar muchas interacciones medicamentosas, con afectación del metabolismo de los fármacos administrados concomitantemente o del propio metabolismo de la mefloquina. Los sustratos de CYP 3A4 suelen ser también sustrato de la glicoproteína P.

La coadministración de 250 mg de Tropicur por día o semana y 400 mg de ritonavir por día (durante 6 días) a voluntarios sanos dio como resultado una reducción de más del 30% de la concentración plasmática de ritonavir en comparación con el tratamiento sin Tropicur. Por el contrario, la terapia con ritonavir tuvo sólo un efecto mínimo sobre las concentraciones plasmáticas de Tropicur.

Es probable que estos dos fenómenos se deban a la inhibición o la inducción del citocromo P450 3A4, la enzima responsable del metabolismo. *In vitro*, la mefloquina inhibe débilmente la actividad enzimática de CYP2D6 y CYP2B6 ($CI_{50} > 30 \mu M$), pero no inhibe a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5 en microsomas de hígado humano. Los inhibidores de CYP 3A4 pueden modificar la farmacocinética responsable del metabolismo de la mefloquina, lo que origina mayores concentraciones plasmáticas y un mayor riesgo de reacciones adversas.

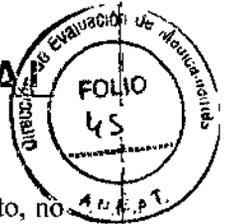
JOAQUIN SORROCHE
APODERADO



INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



ORIGINAL
4503



La mefloquina no inhibe o induce el sistema de la enzima del citocromo P450. Por lo tanto, no se espera que el metabolismo de los medicamentos administrados en combinación con mefloquina resulte afectado. Sin embargo, no se puede excluir la aparición de efectos a dosis muy altas de Tropicur o en asociación con inhibidores potentes de CYP450. Por esta razón la mefloquina debe utilizarse con precaución cuando se administra juntamente con inhibidores de CYP 3A4. Del mismo modo, los inductores de rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz o los inhibidores CYP 3A4 pueden alterar la farmacocinética responsable del metabolismo de la mefloquina, lo que ocasiona un aumento o disminución en la concentración plasmática de la mefloquina. Se desconocen las consecuencias clínicas de tales efectos y se garantiza un monitoreo clínico estricto (*véase Precauciones y advertencias*).

Sustratos e inhibidores de la glicoproteína P

Pruebas *in vitro* mostraron que la mefloquina es sustrato e inhibidor de la glicoproteína P. Por lo tanto, pueden producirse interacciones medicamentosas con fármacos que son sustratos de este transportador o que pueden modificar su expresión.

Se desconoce actualmente la relevancia clínica de estas interacciones. En un estudio de interacción clínica en voluntarios sanos, ritonavir, un fuerte y conocido inhibidor de la P-gp y la CYP3A4, resultó no tener ningún efecto sobre la farmacocinética de la mefloquina.

Interacción con vacunas

Al administrar mefloquina simultáneamente con vacunas orales vivas para la fiebre tifoidea, no puede excluirse la posibilidad de atenuación de la inmunización. Por lo tanto, las vacunas con bacterias vivas atenuadas deben aplicarse al menos 3 días antes de administrar la primera dosis de mefloquina (*véase Precauciones y advertencias*).

No se conoce ninguna otra interacción farmacológica. Sin embargo, se debe evaluar antes de la partida los posibles efectos de Tropicur en los viajeros que toman otros medicamentos, especialmente anticoagulantes o antidiabéticos.

Reacciones adversas

Cuando las dosis de Tropicur se administran en casos de malaria aguda, es posible que las reacciones adversas del producto sean difíciles de distinguir de los síntomas de la enfermedad en sí. Entre los efectos secundarios más comunes de Tropicur en quimioprofilaxis se incluyen náuseas, vómitos y mareos. Estos son generalmente leves y pueden disminuir cuando Tropicur se usa a largo plazo, o cuando aumentan las concentraciones plasmáticas del fármaco. Cuando se utiliza para quimioprofilaxis, el perfil de seguridad de la mefloquina se caracteriza por el predominio de los eventos adversos neuropsiquiátricos (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

En una pequeña proporción de pacientes se ha reportado que las reacciones neuropsiquiátricas (p. ej., depresión, mareos o vértigo y pérdida del equilibrio) podrían persistir durante meses o más, incluso luego de discontinuar el medicamento.

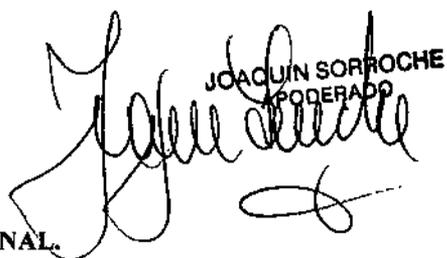
Experiencia poscomercialización

En una revisión sistemática publicada en el año 2009, se identificó un estudio aleatorizado, doble-ciego, que incluyó 976 pacientes (483 tratados con mefloquina, 493 con atovacuona/proguanil), en el que se observaron eventos adversos neuropsiquiátricos debidos al tratamiento en 139/483 (28,8%) pacientes tratados con mefloquina, en comparación con 69/493 (14%) de los que recibieron atovacuona/proguanil (Tablas 5 y 6). No se observaron reacciones adversas graves debidas al medicamento en ninguno de los dos grupos.

Tabla 5. Reacciones adversas graves a la medicación*.

Reacciones adversas	MFQ: N = 483		ATVP: N = 493	
	Cantidad	%	Cantidad	%
Cualquier reacción adversa	204	(42,2)	149	(30,2)
Cualquier reacción neuropsiquiátrica	139	(28,8)	69	(14)
Sueños extraños o vívidos	66	(13,7)	33	(6,7)
Insomnio	65	(13,5)	15	(3)
Mareos o vértigo	43	(8,9)	11	(2,2)
Alteraciones de la visión	16	(3,3)	8	(1,6)
Ansiedad	18	(3,7)	3	(0,6)
Depresión	17	(3,5)	3	(0,6)
Cualquier reacción gastrointestinal	94	(19,5)	77	(15,6)
Diarrea	34	(7)	37	(7,5)
Náuseas	40	(8,3)	15	(3)
Dolor abdominal	23	(4,8)	26	(5,3)
Úlceras bucales	17	(3,5)	29	(5,9)
Vómitos	9	(1,9)	7	(1,4)
Cefalea	32	(6,6)	19	(3,9)
Prurito	15	(3,1)	12	(2,4)

* La duración media del tratamiento ± SD para la mefloquina fue de 53 ± 16 días y para atovacuona-proguanil de 28 ± 8 días.


 JOAQUÍN SORROCHE
 PODERADO

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

Tabla 6. Reacciones adversas graves a la medicación limitantes del tratamiento*.

Reacciones adversas	MFQ: N = 483		ATVP: N = 493	
	Cantidad	%	Cantidad	%
Cualquier reacción limitante del tratamiento	24	(5)	6	(1,2)
Cualquier reacción neuropsiquiátrica	19	(3,9)	3	(0,6)
Insomnio	12	(2,5)	2	(0,4)
Ansiedad	9	(1,9)	1	(0,2)
Sueños extraños o vívidos	7	(1,4)	1	(0,2)
Mareo o vértigo	7	(1,4)	1	(0,2)
Depresión	3	(0,6)	0	(0)
Alteraciones de la visión	3	(0,6)	0	(0)
Falta de concentración	3	(0,6)	0	(0)
Otros	4	(0,8)	0	(0)
Cualquier reacción gastrointestinal	7	(1,4)	1	(0,2)
Cefalea	6	(1,2)	1	(0,2)
Otros	6	(1,2)	2	(0,4)

* La duración media del tratamiento \pm SD para la mefloquina fue de 53 ± 16 días y para atovacuona-proguanil de 28 ± 8 días.

De las reacciones adversas más frecuentes a la quimioprofilaxis con mefloquina, las náuseas, los vómitos y los mareos en general son leves y podrían reducirse con el uso prolongado, a pesar de que se incrementa la concentración plasmática del medicamento.

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Si ocurren reacciones o alteraciones neuropsiquiátricas en el estado mental durante la quimioprofilaxis con mefloquina, se debe recomendar al paciente que interrumpa el tratamiento con mefloquina y busque ayuda médica de inmediato, para que la mefloquina pueda ser reemplazada por otra medicación para la prevención del paludismo (véase *Precauciones y advertencias*).

Sueños/pesadillas anormales

Los sueños anormales son una reacción adversa muy frecuente de la mefloquina. Por lo tanto, se debe considerar su importancia en la evaluación general de los pacientes que reportan reacciones o cambios en el estado mental con mefloquina (véase *Precauciones y advertencias*).

En los estudios *in vitro* o *in vivo* no se observaron evidencias que sugieran hemólisis asociada con una deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

JOAQUÍN SARRACINO

 APODERADO

INVESTI FARMA S.A.

 VIVIANA S. RIVAS

 Farmacéutica-Bioquímica

 Directora Técnica

4503



Debido al prolongado lapso de tiempo transcurrido desde el inicio de la comercialización de Tropicur, los datos de frecuencia de la lista de reacciones adversas detallados a continuación, reflejan la frecuencia de los informes de estas reacciones adversas en lugar de las incidencias observadas en el contexto de estudios controlados.

Las reacciones adversas medicamentosas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede ser estimada de acuerdo con los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático^{c)}

Frecuencia desconocida: agranulocitosis, anemia aplásica, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune^{c)}

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad desde eventos cutáneos leves hasta la anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia desconocida: anorexia.

Trastornos psiquiátricos^{a) b) c)}

Muy frecuentes: trastornos del sueño (insomnio, sueños anormales).

Frecuentes: ansiedad, depresión.

Frecuencia desconocida: agitación, inquietud, agresividad, cambios de humor, ataques de pánico, alucinaciones, reacciones psicóticas paranoides (incluidas trastorno delirante, despersonalización y manía, esquizofrenia/trastorno esquizofreniforme), trastornos de atención, suicidio, ideación suicida, intento de suicidio, comportamiento que pone en riesgo la propia vida desorden bipolar, confusión.

Poco frecuentes: persistencia de los síntomas enumerados como frecuentes durante mucho tiempo después de interrumpir la mefloquina.

Trastornos del sistema nervioso^{a) b) c)}

Frecuentes: mareos, dolor de cabeza.

Frecuencia desconocida: síncope, pérdida de memoria, neuropatías sensoriales y motoras (que incluyen parestesia, temblor y ataxia), convulsiones, encefalopatía, pérdida del equilibrio, somnolencia, trastornos del habla, parálisis del nervio craneal, amnesia (a veces dura más de 3 meses), dificultades en la marcha.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

Joaquín Sarrache
JOAQUÍN SARRACHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmaceutica-Bioquímica
Directora Técnica



4503 ORIGINAL

Trastornos oculares^o

Frecuentes: alteraciones de la visión.

Frecuencia desconocida: visión borrosa, cataratas, trastornos de la retina y neuropatía óptica, durante el tratamiento o luego de su finalización.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Frecuentes: trastornos de la audición, desórdenes vestibulares, incluyendo acúfenos, hiperacusia, sordera parcial (a veces prolongada).

Trastornos cardiacos^o

Frecuencia desconocida: palpitaciones, pulso irregular, extrasístoles, alteraciones transitorias de la conducción cardíaca, taquicardia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares

Frecuencia desconocida: alteraciones circulatorias (hipotensión, hipertensión, sofocos).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos^o

Frecuencia desconocida: disnea, neumonía, neumonitis, de posible etiología alérgica

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Frecuencia desconocida: dispepsia, pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito

Frecuencia desconocida: erupción cutánea, exantema, eritema, urticaria, alopecia, hiperhidrosis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

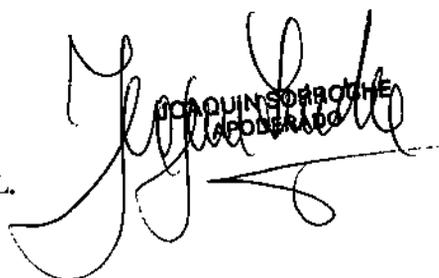
Frecuencia desconocida: debilidad muscular, calambres, mialgia y artralgia.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: elevación transitoria de las transaminasas.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica 21

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia desconocida: edema, dolor torácico, astenia, malestar, fiebre, escalofríos y fatiga.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia desconocida: Aumento de los niveles de creatinina en sangre, nefritis, insuficiencia renal aguda

Trastornos hepatobiliares^o

Frecuencia desconocida: desórdenes hepáticos relacionados con el medicamento, desde elevación asintomática y transitoria de las transaminasas (ALT, AST, GGT) hasta insuficiencia hepática, hepatitis e ictericia.

- a) En ocasiones se ha informado que estos síntomas persisten por un largo período de tiempo después de discontinuar la mefloquina.
- b) Véase *Reacciones adversas*
- c) Véase *Precauciones y advertencias*

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Tropicur® al Área de Farmacovigilancia de Investi S.A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Síntomas

En caso de sobredosificación con Tropicur, los síntomas mencionados en "Reacciones adversas" pueden ser más pronunciados.

Tratamiento

Los pacientes deberán recibir tratamiento paliativo y sintomático luego de la sobredosificación con Tropicur. No existen antidotos específicos. Monitorear la función cardíaca (si es posible mediante ECG) y el estado neuropsiquiátrico durante un mínimo de 24 horas. Proporcionar tratamiento de apoyo sintomático e intensivo según las necesidades, en especial para los trastornos cardiovasculares. La eliminación de la mefloquina y sus metabolitos se limita a la hemodiálisis.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

JOAQUÍN SORROCHE
PROFESORADO

4503



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100 /2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C, mantener en su envase original. Sensible a la humedad.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

Presentación

Comprimidos ranurados de 250 mg envase con 8

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.825.

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S.A.
Lisandro de la Torre 2160
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

Fecha de la última revisión: Enero 2016.
RI + MHRA + Shpe + CDS 6.0C + 7.0C

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SOBROCO
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Tropicur® Roche 250 mg comprimidos ranurados
Clorhidrato de mefloquina
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Tropicur® y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Tropicur®.
3. Cómo es el tratamiento con Tropicur®.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Tropicur®.
6. Contenido del envase e información adicional

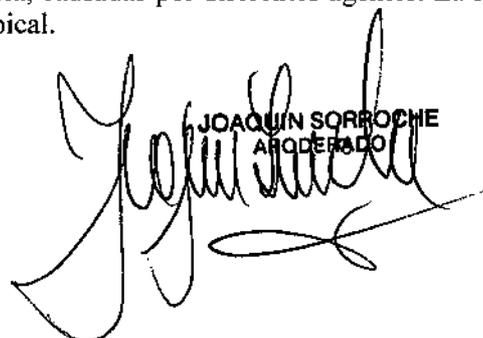
1. QUÉ ES TROPICUR® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Los comprimidos de Tropicur® contienen el principio activo mefloquina. Tropicur® es un medicamento para la prevención (quimioprofilaxis) y tratamiento del paludismo (malaria). La malaria es una enfermedad potencialmente mortal y representa un importante riesgo para la salud de quienes viajan a países tropicales. La presencia de esta enfermedad infecciosa se ha generalizado en las zonas tropicales y subtropicales de África, América Latina y Asia, así como en algunos países del Pacífico.

Existen diversas formas de la malaria, causadas por diferentes agentes. La forma más peligrosa es la terciana maligna o malaria tropical.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SORROCHE
Aprobado


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL

4503



En todas las formas de la malaria, la infección se produce por un mosquito (*Anopheles*) que al picar a personas en buen estado de salud les transmite parásitos de la malaria (*Plasmodium*). Como máximo una semana después de la picadura del mosquito, se desarrolla fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor en las extremidades, a veces, diarrea o vómitos. Estos síntomas se pueden confundir fácilmente con la gripe. Pero si se padece la forma más peligrosa de malaria (*falciparum*) y si no se trata a tiempo, la enfermedad puede causar, en unas pocas horas hasta varios días después de la aparición de los síntomas, daños orgánicos graves, pérdida del conocimiento y la muerte. Las formas menos peligrosas de la malaria, que no son potencialmente fatales, pueden desarrollarse hasta varios meses o años después de vivir en la zona contaminada.

Por el momento no se cuenta con una vacuna contra la malaria, pero sí con algunos medicamentos (incluido Tropicur®) para prevenir y tratar la enfermedad. Tropicur® es especialmente útil cuando debe viajar a otros países en donde hay un tipo de malaria cuyo tratamiento es particularmente difícil. No existe ningún medicamento que sea efectivo para todos los tipos de parásitos de la malaria. La elección de un fármaco específico depende de la sensibilidad de los parásitos de la malaria que se encuentran en el lugar de destino.

El principio activo de Tropicur® elimina los parásitos en la sangre.

Indique a su médico el destino y la duración de su estadía, quien le prescribirá Tropicur® como preventivo o como medicación de urgencia (reserva) en caso de emergencia si usted contrae la enfermedad.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TROPICUR®

Qué debe tener en cuenta

Su médico le prescribirá la cantidad de medicación antimalárica correspondiente a la duración de su viaje. Una vez que usted cuente con la misma, lleve esta medicación con usted, ya que podría ser difícil obtenerla en el lugar de destino de su viaje.

Medidas a tener en cuenta además del tratamiento

La mejor protección contra la malaria es evitar la picadura del mosquito. Los mosquitos (*Anopheles*) pican principalmente desde el atardecer hasta el amanecer. Por lo tanto, se recomienda que siga las siguientes recomendaciones:

- usar todo el tiempo ropa que en lo posible cubra todo el cuerpo;
- aplicar repelente de mosquitos en su ropa y en las partes de la piel no cubiertas;
- en habitaciones que no están protegidas, utilizar un mosquitero intacto, con su borde inferior cuidadosamente ajustado bajo el colchón. Los aerosoles, espirales y aparatos eléctricos y electrónicos repelentes de mosquitos también pueden ser muy útiles.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL
4503

Recuerde que Tropicur® no actúa sistemáticamente contra todos los agentes de la malaria o en todas las regiones donde la enfermedad es endémica. Para evitar las complicaciones que pudieran deberse a la inadecuada toma de un medicamento antimalárico o el uso de una dosis incorrecta, usted no debe tomar Tropicur® sin consultar con su médico, aun cuando realice un viaje a otras zonas endémicas.

No debe administrarse Tropicur®

Si sufre o ha sufrido de epilepsia o convulsiones, cambios del estado de ánimo (depresión, ansiedad, ideación suicida, comportamientos que ponen en riesgo la propia vida), esquizofrenia, psicosis (perder el contacto con la realidad) u otros trastornos psiquiátricos, no debe tomar Tropicur® para la prevención de la malaria.

Tampoco debe usar Tropicur® si usted es alérgico (hipersensible) a la mefloquina, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Tropicur®*), o a sustancias similares a la mefloquina como la quinina y la quinidina.

Por otra parte, no debe utilizar Tropicur® si padece una alteración grave de la función hepática o si ha experimentado en el pasado fiebre de los pantanos (malaria con presencia de hemoglobina en la orina).

Pacientes pediátricos

La experiencia con Tropicur® en lactantes menores de 3 meses o que pesan menos de 5 kg es limitada. Tropicur® no se debe administrar a niños con un peso corporal inferior a 5 kg. La quimioprofilaxis de la malaria no es menos importante en los niños y debería comenzarse desde la infancia. En caso de necesitarlo, consulte con su médico qué medidas se deben tomar.

Precauciones y advertencias

Si tiene una enfermedad hepática o renal, trastornos del ritmo cardíaco; epilepsia; crisis epilépticas (convulsiones); problemas de la vista (por ejemplo, pérdida del detalle fino, desvanecimiento de los colores, pérdida repentina de la visión, poca visión por la noche); trastorno de la sangre o linfático (resultados anormales de los análisis de sangre, que muestran una disminución o un aumento en el recuento de glóbulos blancos, una reducción en los glóbulos rojos o plaquetas); neuropatía con signos tales como hormigueo, debilidad, entumecimiento, nuevo caso o agravamiento de torpeza e inestabilidad en los pies, o temblor en manos y dedos; inflamación en pulmones, también conocida como neumonitis. Esta es una reacción alérgica seria y potencialmente mortal en los pulmones, que puede causar fiebre, escalofríos, tos, dificultad para respirar o dolor de pecho; antecedentes previos de malaria, incluso aunque hubiere estado tomando los comprimidos de Tropicur® para prevención; experimentó una reacción alérgica seria y potencialmente mortal a Tropicur® o a cualquiera de sus excipientes o nivel bajo de glucosa en sangre por una enfermedad preexistente llamada hipoglucemia hiperinsulinémica congénita debe consultar con su médico para que determine si puede recibir Tropicur® como quimioprofilaxis.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTIGADORA
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL

4503



Informe a su médico si sufre de estas u otras enfermedades, si es alérgico o si está tomando otros medicamentos en forma sistémica o como aplicación externa, entre ellos: halofantrina, o le han recetado un tratamiento con halofantrina (véase Sección 2 "Qué información necesita saber antes de recibir Tropicur®"); fármacos como quinina, quinidina o cloroquina, utilizados para tratar o prevenir la malaria; medicamentos para cualquier problema del corazón, o la presión arterial elevada, como los bloqueadores β , los bloqueadores del canal de calcio; antihistamínicos para alergias; psicofármacos para algunos problemas mentales (trastornos psiquiátricos); antidepresivos, como los tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), bupropión o antipsicóticos como las fenotiazinas; anticonvulsivos, como valproato de sodio, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; ketoconazol (para tratar las infecciones micóticas); debe consultar con su médico dentro de los 15 días posteriores al tratamiento con Tropicur®; antibióticos utilizados para tratar las infecciones bacterianas, por ejemplo, rifampicina, penicilina, cefalosporina; efavirenz (para tratar las infecciones por VIH); tramadol (para tratar el dolor intenso); anticoagulantes o antidiabéticos, ya que su médico podría querer monitorearlo antes de su viaje.

Existen reportes que describen problemas de la función visual y desarrollo de afecciones oftalmológicas durante o después del tratamiento con Tropicur®. Si usted nota problemas de visión, informe a su médico.

Si, durante el tratamiento, usted siente dolor, ardor o entumecimiento, o si percibe una disminución en la sensibilidad de la piel al tacto y a la presión y/o debilidad muscular, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico para prevenir otros problemas que pueden surgir a partir de estos síntomas.

Si va a tomar Tropicur® como quimioprofilaxis, las reacciones adversas psiquiátricas son las más comunes.

Si usted tiene signos de trastornos psiquiátricos como aparición súbita de ansiedad, depresión, agitación, ideación suicida, comportamientos que ponen en riesgo la propia vida, sensación de desconfianza hacia otros (paranoia), ver o escuchar cosas que no están allí (alucinaciones), pesadillas/sueños anormales, conducta poco usual o confusión mental durante la quimioprofilaxis con Tropicur®, debe dejar de recibir el medicamento, consultar con un médico y reemplazar el tratamiento con otro para la prevención de la malaria, ya que estos indicios podrían anunciar síntomas más graves.

Luego de interrumpir el tratamiento con Tropicur®, podrían ocurrir algunos efectos secundarios. En una pequeña proporción de pacientes se ha demostrado que la depresión, el mareo o el vértigo y la pérdida de equilibrio podrían persistir por meses o más, incluso luego de haber interrumpido Tropicur®.

En el caso de *P. falciparum*, el patógeno más frecuentemente implicado en casos de fiebre terciaria maligna, se observó un patrón de distribución geográfico para la farmacoresistencia. Por ello, el fármaco de elección para la profilaxis de la malaria puede ser diferente de una región a otra.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVÁS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL



Se detectó resistencia de *P. falciparum* a la mefloquina, el principio activo de Tropicur® de especial relevancia en las regiones del sudeste de Asia, con múltiples resistencias. En algunas zonas, se puso de relieve la resistencia cruzada entre la mefloquina y la halofantrina y entre la mefloquina y la quinina. Su médico debe estar informado acerca de los patrones geográficos actuales de resistencia observados, a través de los Centros nacionales de expertos especializados.

Uso de Tropicur® con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Dado el riesgo de ataque cardíaco, no debe tomar halofantrina (otro antimalárico) si está recibiendo o si ha recibido recientemente Tropicur® (mefloquina).

Informe a su médico si está recibiendo medicación para el corazón o la circulación sanguínea, para reducir los niveles de azúcar en la sangre o anticoagulantes que fluidifican la sangre. También se recomienda precaución cuando se toman medicamentos para las alergias o fiebre del heno, el ketoconazol o la rifampicina. Tropicur® no debe tomarse junto con la quinina, la quinidina, la cloroquina y la halofantrina.

Si necesita una vacuna oral para ayudar a evitar que contraiga la fiebre tifoidea, debe acordar recibirla al menos 3 días antes de comenzar a tomar Tropicur®. De lo contrario, no se debe vacunar contra la fiebre tifoidea mientras recibe Tropicur®.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Si usted está en edad fértil, debe tomar medidas anticonceptivas mientras reciba Tropicur® y durante los tres meses siguientes a la toma de la última dosis.

Embarazo

Durante el embarazo, la malaria es especialmente peligrosa para la madre y para el feto. Si usted está embarazada, la mejor opción es desistir de viajar a zonas infectadas. Si esto no es posible, debe protegerse contra la malaria. Las mujeres embarazadas normalmente no deberían tomar estos comprimidos. En tal caso, analice con su médico sus planes de viaje, quien le dirá cuál es la cobertura adecuada para usted. Durante el embarazo, Tropicur® no puede ser tomado sin prescripción médica.

El ingrediente activo de Tropicur® pasa en pequeñas cantidades a la leche materna, las cuales no son suficientes para proteger a su bebé de la malaria.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

[Handwritten signature]
JOAQUIN BORROCHE
APODERADO

[Handwritten signature]
INVESTIGADORA
VIVIANA S. RIVAS
Instituto Biotecnológico



Lactancia

Tropicur® no debe utilizarse durante la lactancia. Si es absolutamente necesario tomarlo, debe dejar de amamantar.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede afectar sus reflejos, la capacidad para conducir y la de utilizar herramientas o máquinas. Se debe tener especial precaución cuando las actividades exigen atención, percepción espacial (ser consciente de las distancias) y movimientos coordinados con precisión, como manejar, pilotear un avión, operar maquinaria, hacer ciclismo y en el caso del buceo, debido a las reacciones adversas que pueden ocurrir durante el uso y hasta varias semanas o incluso meses después de la última dosis de Tropicur® como mareos, pérdida del equilibrio y problemas mentales. Si tiene alguna duda acerca de si puede hacer una actividad particular, hable con su médico. Se han informado casos de obnubilación, sensación de vértigo o trastornos del equilibrio en poca cantidad de pacientes, incluso meses después de interrumpir Tropicur®.

Tropicur® contiene lactosa

Si su médico le ha informado que tiene intolerancia a algunos azúcares, como la lactosa o la galactosa, no debe tomar Tropicur®. Contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

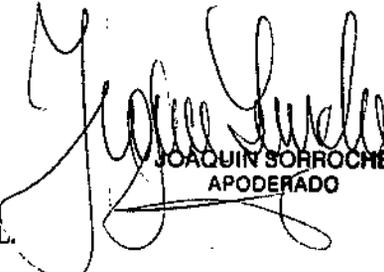
3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TROPICUR®

Según el caso, Tropicur® se utiliza para la prevención (quimioprofilaxis) o para el tratamiento de la malaria, o como medicamento de urgencia (reserva) cuando no hay asistencia médica inmediatamente disponible. Tome Tropicur® estrictamente de acuerdo con las instrucciones de su médico.

No cambie la prescripción. Consulte con su médico si usted siente que el medicamento no es suficiente o, por el contrario, es demasiado fuerte.

La mefloquina, el principio activo de Tropicur®, tiene un sabor amargo y ligeramente picante. Por ello, ingiera los comprimidos de Tropicur® sin masticar, preferiblemente después de una comida, nunca en ayunas, con al menos un vaso de agua u otra bebida no alcohólica. Si usted necesita administrar el medicamento a niños pequeños o personas que tienen dificultad para tragar, puede triturar los comprimidos y disolverlos en agua o leche, por ejemplo.

Debe tomar una nueva dosis completa si vomita antes de 30 minutos después de haber recibido el medicamento. Si el vómito se produce 30 a 60 minutos después de la toma, debe ingerir media dosis a modo suplementario.


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG



Prevención de la malaria con Tropicur®

Si se emplea en quimioprofilaxis, Tropicur® se toma una vez por semana, siempre en el mismo día. En general, usted debe comenzar a tomar el medicamento 10 días antes de llegar a la zona infectada: esto es para asegurarse de que tolerará bien Tropicur®.

Si esto no es posible, el médico le recetará una dosis de carga. Usted tomará la siguiente dosis 3 días antes de viajar a la zona infectada y seguirá con la dosis prescrita (1 comprimido, por ejemplo) una vez a la semana, en el mismo día.

Si usted toma Tropicur® por primera vez, o si también está tomando otros medicamentos, debe comenzar la quimioprofilaxis tres semanas antes del viaje programado, para confirmar que Tropicur® o su uso concomitante con otros fármacos son bien tolerados.

Para reducir el riesgo de malaria después de abandonar la zona endémica, la dosis semanal del medicamento se debe continuar durante otras 4 semanas.

La dosis semanal recomendada de Tropicur® para prevenir la malaria se basa en el peso corporal:

Peso corporal (kg)	Dosis semanal
5 - 20 kg	¼ comprimido ranurado
>20 - 30 kg	½ comprimido ranurado
>30 - 45 kg	¾ comprimido ranurado
> 45 kg	1 comprimido ranurado

La duración del tratamiento completo con los comprimidos es de al menos 6 semanas, según la duración de su estadía.

En niños que pesan menos de 5 kg, no se recomienda el uso de Tropicur® para la prevención de la malaria.

La posología, el intervalo entre las dosis, y la duración de la quimioprofilaxis son los mismos en niños y en adultos. Si se olvida tomar el medicamento, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde y luego continúe con el esquema programado. No duplique la dosis.

Para la prevención efectiva, debe tomar el tratamiento completo con los comprimidos.

No es posible garantizar que ningún comprimido será 100 % efectivo contra la malaria. Usted igualmente tiene posibilidades de contraer la malaria durante o después de tomar el medicamento para prevenirlo. Si presenta fiebre o síntomas similares a los de la gripe durante su viaje o dentro de los 2 a 3 meses después de viajar a la zona palúdica o contrae malaria a pesar de tomar Tropicur® correctamente, consulte con su médico para decidir qué tratamiento adoptar.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica





ORIGINAL

Tratamiento de la malaria con Tropicur®

Si usted contrae malaria durante o después de un viaje a un área infectada, su médico podrá prescribirle Tropicur® del siguiente modo:

Adultos y niños con peso corporal mayor de 45 kg: primero tomar 3 comprimidos juntos, a continuación tomar 2 comprimidos, entre 6 a 8 horas después.

Si usted pesa más de 60 kg: tomar 1 comprimido adicional, entre 6 a 8 horas después de la segunda dosis.

Es recomendable, incluso para las dosis totales más elevadas correspondientes a un peso corporal menor, tomar el medicamento en dos o tres veces con intervalos de 6 a 8 horas.

La dosis recomendada de Tropicur® para el tratamiento de la malaria se basa en el peso corporal:

Peso corporal (kg)	Dosis total	Dosis fraccionada *
5 - 10 kg	½ - 1 comprimido ranurado	
>10- 20 kg	1 - 2 comprimido(s) ranurado(s)	
>20- 30 kg	2 - 3 comprimidos ranurados	2 o 2 + 1
>30- 45 kg	3 - 4 comprimidos ranurados	2 + 1 o 2 + 2
>45- 60 kg	5 comprimidos ranurados	3 + 2
> 60 kg	6 comprimidos ranurados	3 + 2 + 1

*El fraccionamiento de la dosis terapéutica total en 2 - 3 tomas a intervalos de 6 - 8 horas, puede reducir la aparición de eventos adversos o su gravedad.

Si el tratamiento con Tropicur no conduce a una mejoría en 48 a 72 horas, su médico considerará otra alternativa terapéutica.

Tratamiento de urgencia (reserva)

El médico puede prescribir Tropicur® no sólo como una medida preventiva, sino también como un medicamento de reserva a tomar en caso de urgencia. Esta situación puede ocurrir si usted adquiere la enfermedad por no tomar la medicación, como medida preventiva, o si la adquirió en una zona con relativamente bajo riesgo de malaria. Si usted presenta, dentro de la semana después de una picadura de mosquito, síntomas probados o supuestos de la malaria aguda, como fiebre repentina, escalofríos, y, eventualmente, dolores de cabeza y dolor en las extremidades, y no puede consultar con un médico en las siguientes 24 horas, es conveniente que proceda de la siguiente manera:

Si usted pesa más de 45 kg: tomar 3 comprimidos de Tropicur® a la vez. Si no es posible consultar con un médico en las siguientes 24 horas, tomar 2 comprimidos entre 6 a 8 horas después de la primera dosis.


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARM. S. R. L.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG



Si usted pesa más de 60 kg: tomar 1 comprimido adicional entre 6 a 8 horas más tarde.

Si usted pesa menos de 45 kg: el médico le prescribirá una dosis inferior.

Luego de haberse automedicado para un caso sospechoso de malaria, usted debe consultar con un médico tan pronto como sea posible, incluso si se siente completamente recuperado.

Tanto adultos como niños no deben tomar los comprimidos por más de 12 meses.

Si toma más Tropicur® del que debería, ya sea para prevención o tratamiento

Si toma demasiados comprimidos, podría exacerbar el riesgo y la gravedad de los efectos secundarios descritos en la Sección 4. No hay antidotos específicos.

Si toma demasiados comprimidos o si alguien accidentalmente toma su medicamento concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100 /2200 Interno 6217.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tropicur® puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

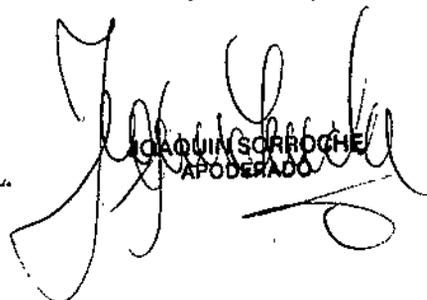
Cuando Tropicur® se toma para tratar la malaria, las reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia y con mayor intensidad que cuando se toma como medida de profilaxis. Al tomar Tropicur® como preventivo los principales efectos adversos son psiquiátricos, tales como, estados de ansiedad repentina, depresión, agitación o confusión.

Durante el tratamiento de la malaria aguda, puede ser difícil determinar si uno se encuentra en la presencia de síntomas de malaria o de las reacciones adversas de Tropicur®.

Tomar Tropicur® puede causar los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, trastornos de la alimentación, heces blandas o diarrea, dolor abdominal, vértigo, trastornos del equilibrio, dolores de cabeza, fatiga, trastornos del sueño, sueños extraños o vívidos, y mareos. Otras reacciones adversas que se pueden manifestar en casos raros son: trastornos circulatorios (hipertensión o hipotensión), enrojecimiento de la piel, desvanecimiento, palpitaciones, ritmo cardíaco lento o irregular, dolor de pecho, picazón o erupción cutánea, pérdida de cabello, acumulación de agua en los tejidos, trastornos musculares (como dolor, debilidad y calambres), dolor en las articulaciones, dificultad para respirar, sudoración, trastornos digestivos, aftas, visión borrosa, problemas oculares (tales como, afecciones a nivel del nervio óptico, alteraciones de la retina), problemas auditivos y zumbidos en el oído, debilidad, malestar general, fatiga, fiebre, escalofríos, pérdida de la coordinación, alteración de la sensibilidad nerviosa, temblores, convulsiones, agitación física y trastornos psiquiátricos (como abatimiento, depresión, pérdida de memoria, alucinaciones, agresividad, ataques de pánico, confusión, agitación, cambios de humor y ansiedad).

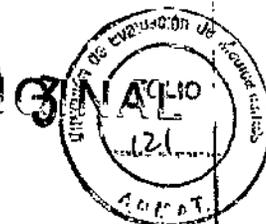
Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica 9

4503



Se han informado casos aislados de ideación suicida y suicidio, sin que se haya comprobado una relación con el medicamento. Se reportaron casos de insuficiencia hepática vinculada con el fármaco. Existen informes de agranulocitosis, una marcada disminución en los granulocitos (un subconjunto de células blancas) en la sangre, y de anemia aplásica, una forma particular de la anemia. Si tiene síntomas tales como, malestar general, fiebre, dolor de cabeza, náuseas, pérdida de peso y fatiga, debe informar a su médico.

Tropicur® puede causar problemas mentales serios en algunas personas. En los siguientes casos, inmediatamente debe dejar de tomar Tropicur® como medida de precaución y consultar con un médico:

Frecuentes (podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Ansiedad extrema
- Depresión

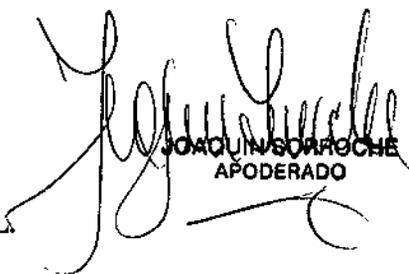
Desconocidos (no es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Suicidio
- Intentos de suicidio
- Pensamientos suicidas
- Comportamiento que pone en riesgo la vida propia
- Perder contacto con la realidad (psicosis); trastorno delirante, despersonalización y manía; esquizofrenia/trastorno esquizofreniforme
- Ataques de pánico
- Sentimientos de desconfianza hacia otros (paranoia)
- Ver o escuchar cosas que no están allí (alucinaciones)
- Sensación de inquietud
- Confusión
- Cambios poco comunes en el humor
- Agitación
- Sensación nueva de furia o exacerbación (agresión)
- Trastorno de la atención
- Desorden bipolar
- Inquietud

Si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas potencialmente serios, debe interrumpir este medicamento y también consultar con su médico de inmediato.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

CG


JOAQUÍN SORRAGCHE
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Desconocidos (no es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Una reacción alérgica leve a seria, potencialmente mortal (anafilaxia) a Tropicur® o cualquiera de los ingredientes con síntomas tales como dificultad para respirar, inflamación de lengua, prurito, erupción cutánea severa, exantema, urticaria, eritema, eritema multiforme
- Cambios severos en la textura y el aspecto de la piel, especialmente, si afecta boca y ojos (síndrome de Stevens Johnson)
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Problemas cardíacos, p. ej., cambios severos en la frecuencia cardíaca, incluso latidos cardíacos fuertes, acelerados o irregulares (palpitaciones)
- Inflamación de pulmones, también conocido como neumonitis. Esta es una reacción alérgica seria, potencialmente mortal en los pulmones, que puede causar fiebre, escalofríos, tos, dificultad para respirar o dolor de pecho.
- Problemas graves del hígado, que podrían evidenciarse por el aumento temporal de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre o por otros síntomas, tales como sensibilidad, dureza o, posiblemente, agrandamiento del hígado, ictericia (color amarillento de piel/ojos), orina oscura, heces de color claro y prurito generalizado.

Otros efectos secundarios posibles

Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Trastornos del sueño (somnolencia, imposibilidad de conciliar el sueño, pesadillas)

Frecuentes (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Mareos
- Cefaleas
- Problemas con la vista
- Pérdida del equilibrio (vértigo)
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Dolor de estómago (dolor en el abdomen)
- Prurito
- Elevación transitoria de las transaminasas

Poco frecuentes (podría afectar hasta 1 de cada 100 personas):

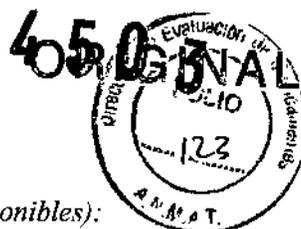
- Persistencia de los síntomas enumerados como frecuentes durante mucho tiempo después de interrumpir la mefloquina.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Desconocidos (no es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Resultados anormales de los análisis de sangre que muestran una disminución o un aumento en los glóbulos blancos, un descenso en los glóbulos rojos o las plaquetas. Los síntomas pueden incluir dolor en la boca o úlceras en la garganta, fiebre, escalofríos, moretones en la piel, sangrado nasal, sangrado en el estómago o vagina
- Problemas, insuficiencia o infección en el riñón, lo que causa una falla, cese, infección o sangre en la orina. Los síntomas pueden incluir pruebas anormales de sangre, sensación de deshidratación, fatiga, inflamación (edema), dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pérdida de apetito o cefaleas
- Disminución del apetito; olvidos (a veces duran más de 3 meses); desmayos
- Neuropatía con signos tales como hormigueo, debilidad, nuevo caso o agravamiento de torpeza o inestabilidad de los pies, o temblor en manos y dedos; dificultad para hablar; parálisis del nervio craneal; somnolencia; encefalopatía; pérdida del equilibrio; pérdida de memoria
- Cataratas, visión borrosa, sensación de deslumbramiento por la noche u otros problemas de la vista, trastornos de la retina y neuropatía óptica, durante el tratamiento o luego de su finalización
- Cambios en la audición, incluso tintineo en los oídos o dificultad para escuchar (a veces prolongada), sonidos cotidianos que parecen muy altos, desórdenes vestibulares, incluyendo acúfenos
- Cambios en la presión arterial o la frecuencia cardíaca (hipertensión, hipotensión, sofocos), pulso irregular, extrasístoles, alteraciones transitorias de la conducción cardíaca, taquicardia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular
- Sofocos; neumonía
- Indigestión; problemas en el páncreas; los síntomas pueden incluir dolor de estómago, náuseas, vómitos, cambios en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca y falta de aire
- Erupción cutánea; pérdida de cabello; sudoración
- Debilidad muscular; calambres musculares; dolores en las articulaciones; dolores en los músculos
- Edemas
- Dolor en el pecho
- Cansancio
- Fiebre o escalofríos

Recuerde que los efectos adversos pueden ocurrir o persistir después de la discontinuación del medicamento.

Se ha descrito la posibilidad de confusión o mareos y trastornos del equilibrio durante meses después de suspender el fármaco en un escaso número de pacientes.

Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier manifestación adversa no mencionada en este Prospecto Información para el paciente.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG

JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

12



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Tropicur® al área de Farmacovigilancia de Investi S.A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE TROPICUR®

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C, mantener en su envase original. Sensible a la humedad.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.

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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tropicur®

Qué contiene Tropicur® 250 mg comprimidos ranurados:

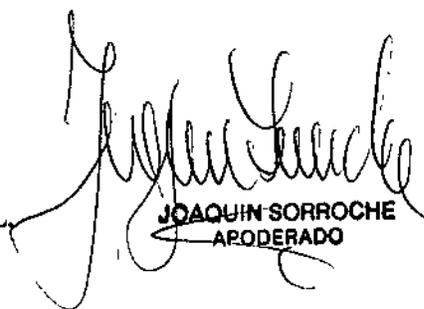
- El principio activo es la mefloquina. Cada comprimido ranurado contiene 274,09 mg de clorhidrato de mefloquina, equivalentes a 250 mg de mefloquina base.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa, poloxámero 3800, estearato de magnesio, povidona, alginato de calcio-amonio, talco y almidón de maíz.

Aspecto de Tropicur® y contenido del envase

Los comprimidos ranurados de Tropicur® 250 mg son de color blanco.
Envase con 8 comprimidos ranurados.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL

CG


JOAQUÍN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica 3



Otras medidas preventivas que puede tomar

Si está tomando Tropicur® para evitar la malaria, debería también tomar medidas para las picaduras de mosquitos. A continuación le proporcionamos información para saber cómo evitar las picaduras. Esto es importante, ya que no se puede garantizar que ningún medicamento tendrá una efectividad del 100 % en la protección contra la malaria.

- Asegúrese de dormir en una habitación protegida contra los mosquitos o que tenga aire acondicionado, o que use un mosquitero (preferentemente uno en el que se haya utilizado repelente para insectos) en la cama.
- Para alejar a los mosquitos, utilice repelentes para insectos; pomadas, lociones y esprays.
- Por la noche, cubra sus brazos y piernas con vestimenta de colores claros y mangas largas y pantalones, y utilice repelente para insectos. También hay pulseras tobilleras disponibles con repelente.
- Por la noche se pueden utilizar esterillas eléctricas vaporizadoras, espirales o tabletas para proteger las áreas expuestas del cuerpo (tobillos y pies).

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

*Fecha de la última revisión: Enero 2016.
RI + MHRA + Shpe + CDS 6.0C +7.0C*

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

CG


JOAQUIN SORROCHE
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

14