



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

DISPOSICIÓN N° 7176

BUENOS AIRES, 07 OCT 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012350-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto TROPICUR / CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA 274,09 mg, 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, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 218 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN Nº **7 176**

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 33 a 89, e información para el paciente de fojas 100 a 129, desglosando de fojas 33 a 51 y 100 a 109, para la Especialidad Medicinal denominada TROPICUR / CLORHIDRATO DE MEFLÓQUINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA 274,09 mg, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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 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.

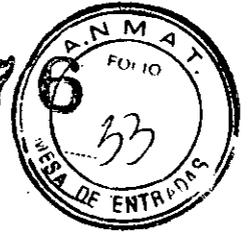
Expediente Nº 1-0047-0000-012350-14-3

DISPOSICIÓN Nº **7 176**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7 176



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

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

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

Profilaxis

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.

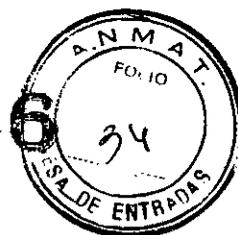
Tratamiento curativo

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*).


GUSTAVO S. SANTOLI
APODERADO


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

7 17 6



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.

Características 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.

Tropicur también es eficaz contra parásitos de la malaria resistentes a otros fármacos antipalúdicos, como la cloroquina, 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 profilaxis contra la malaria (483 personas) o atovacuona-proguanil (493 personas). 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 circunsporozoíta (5 en cada grupo de tratamiento); sin embargo, ninguna de ellas desarrolló malaria (la eficacia mínima fue 100% para ambas, mefloquina y atovacuona-proguanil). En general, no se observaron casos confirmados de la enfermedad en este estudio (la eficacia máxima fue 100% para ambas, mefloquina y atovacuona-proguanil). Estos resultados demuestran que la mefloquina y la atovacuona-proguanil tienen una eficacia comparable para la profilaxis de la malaria en viajeros no inmunes (véase Tabla 1).



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



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

7 176



Tabla 1. Eficacia mínima y máxima estimada para la profilaxis de la malaria.

<u>Personas tratadas</u>		
<u>Variable</u>	<u>Mefloquina</u>	<u>Atovacuona-proguanil</u>
<u>Cantidad de personas con datos disponibles de eficacia a 60 días</u>	<u>477</u>	<u>486</u>
<u>Cantidad de personas que desarrollaron anticuerpos anti-circumsporozoítos</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>Cantidad de personas con malaria confirmada</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Eficacia mínima, % (IC 95%)¹</u>	<u>100 (48-100)</u>	<u>100 (48-100)</u>
<u>Eficacia máxima, % (IC 95%)²</u>	<u>100 (99-100)</u>	<u>100 (99-100)</u>

¹ Eficacia mínima = $100 \times (1 - [\text{cantidad de personas con malaria confirmada}/\text{cantidad de personas con anticuerpos anti-circumsporozoítos}])$.

² Eficacia máxima = $100 \times (1 - [\text{cantidad de personas con malaria confirmada}/\text{cantidad de personas con datos de eficacia a 60 días}])$.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Dada la ausencia de una formulación intravenosa, no se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de la mefloquina. En comparación con la solución oral, la biodisponibilidad de los comprimidos es superior al 85 %. 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 µg/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 µg/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 µg/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 un efecto profiláctico de 95% una concentración plasmática de 620 ng/ml de mefloquina por mililitro.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

La mefloquina atraviesa la placenta. La excreción en la leche materna parece ser mínima (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-quinolina 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 IC₅₀ determinados por CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5 fueron mayores que 50 µM. Los valores IC₅₀ de 30 ± 3 µM y 38 ± 6 µM fueron determinados por CYP 2D6 y 2B6, respectivamente. Con las concentraciones plasmáticas máximas de mefloquina, de aproximadamente 1 µM (concentración terapéutica máxima de 420 ± 141 ng/ml [1,1 ± 0,4 µM]), es poco probable que se produzca inhibición clínicamente significativa del citocromo durante el tratamiento con Tropicur.

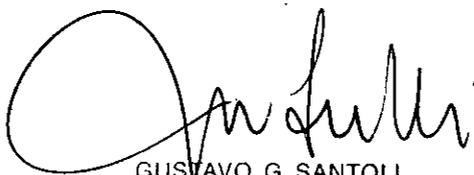
Eliminación

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.



GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



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

7 17 6



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 observado 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.

Profilaxis a largo plazo

La vida media de eliminación de la mefloquina no se modifica durante la profilaxis 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.

Cuando se administran diariamente dosis elevadas por largo plazo, se observa 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.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7178



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.

Profilaxis

Dosis habitual

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

Peso corporal (kg)	Dosis <u>semanal</u>
5 - 10 kg	1/8 comprimido <u>ranurado</u> *
10 - 20 kg	1/4 comprimido <u>ranurado</u>
20 - 30 kg	1/2 comprimido <u>ranurado</u>
30 - 45 kg	3/4 comprimido <u>ranurado</u>
> 45 kg	1 comprimido <u>ranurado</u>

*Fraccionamiento aproximado de los comprimidos ranurados basado en una dosis de 5 mg/kg de peso corporal. Para los niños con peso inferior a 10 kg es preferible que un farmacéutico prepare y administre la dosis exacta.

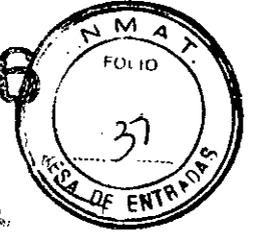
La dosis semanal se debe administrar regularmente, siempre el mismo día de la semana y preferiblemente después de una comida. La primera dosis debe tomarse por lo menos una semana antes de la llegada a una zona endémica.

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*).

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 17 0



Instrucciones especiales para la administración

En caso de viaje de último momento a zonas de alto riesgo de infección, donde no se pueda comenzar la profilaxis 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 profilaxis se continúa a intervalo semanal, a la dosis habitual recomendada.

<u>1° día</u>	<u>primera dosis</u>
<u>2° día</u>	<u>segunda dosis</u>
<u>3° día</u>	<u>tercera dosis</u>
<u>Una semana después</u>	<u>dosis semanal normal</u>

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 profilaxis tres semanas antes del viaje programado, para asegurarse que Tropicur o la asociación medicamentosa sean bien tolerados y considerar posibles alternativas (véanse Precauciones y advertencias; e Interacciones).

Para reducir el riesgo de malaria después de abandonar la zona endémica, la profilaxis debe continuar durante 4 semanas. De este modo se asegura la persistencia de concentraciones plasmáticas eficaces.

Si la profilaxis 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:

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

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



7176

La experiencia adquirida con Tropicur en niños menores de 3 meses de edad o con un peso inferior a 5 kg es limitada.

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, puede ser suficiente una dosis más baja.

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 profilaxis 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 profiláctico con Tropicur, el profesional sanitario deberá evaluar qué medicación usar terapéuticamente. Con respecto al empleo de halofantrina, véanse *Contraindicaciones e Interacciones*.

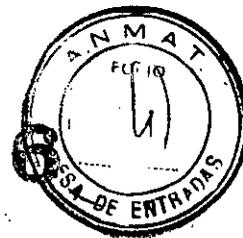
Se puede utilizar Tropicur para el tratamiento de la malaria grave después de la administración inicial de artenusato o quinina intravenosa durante por lo menos 2 – 3 días. Se debe respetar un intervalo terapéutico de por lo menos 12 horas después de la última dosis de quinina para evitar las interacciones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

En zonas con presencia de cepas multirresistentes, se puede considerar el tratamiento inicial con artemisinina o uno de sus derivados (si se encuentran disponibles), seguido de la administración de Tropicur.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 17



Tratamiento de urgencia (reserva)

Tropicur puede ser recetado como medicamento de urgencia, cuando no se puede obtener atención médica de urgencia 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 profilácticamente a pacientes con depresión aguda o antecedentes de depresión, trastornos de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia, otra afección psiquiátrica severa o antecedentes de convulsiones.

Debido al riesgo de prolongación potencialmente fatal del intervalo QT, halofantrina no se debe administrar simultáneamente con o después de Tropicur. No se encuentran disponibles datos sobre el empleo de Tropicur después de halofantrina.

El efecto de la inducción enzimática por extractos de mosto puede disminuir las concentraciones plasmáticas de mefloquina y, en consecuencia, reducir la eficacia de Tropicur. La coadministración de extractos de *Hypericum* y Tropicur está contraindicada.

Este fenómeno también puede ocurrir durante el tratamiento simultáneo con rifampicina y Tropicur.

El tratamiento simultáneo con rifampicina y Tropicur se debe reservar para casos de urgencia.

Insuficiencia hepática severa.

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

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 176



Precauciones y advertencias

Como puede suceder con la mayoría de los medicamentos, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad impredecibles, desde erupciones cutáneas leves hasta reacciones anafilácticas.

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.

En caso de epilepsia, Tropicur puede aumentar el riesgo de convulsiones. Tropicur sólo puede ser administrado a estos pacientes en forma terapéutica y únicamente en caso de indicación médica imperativa (véase Interacciones).

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.

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 aislados de ideación suicida y suicidio, sin que se haya comprobado una relación con el medicamento. Para reducir el riesgo de tales reacciones adversas, no se debe administrar mefloquina como profilaxis en pacientes con depresión aguda o reciente, trastornos de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia u otra condición psiquiátrica grave.

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 ansiedad, depresión, agitación o confusión mental durante la profilaxis con Tropicur puede ser el preludio de síntomas más serios. En tales casos, es necesario suspender la administración de Tropicur y recomendar otra alternativa profiláctica. Debido a la prolongada vida media de la mefloquina, las reacciones adversas a Tropicur pueden ocurrir 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.

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.

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.

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

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 176



Debido al riesgo de prolongación potencialmente mortal del intervalo QT, no debe administrarse halofantrina durante el empleo profiláctico 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 profiláctica o como tratamiento antimalárico curativo o 15 semanas después de la última dosis de Tropicur (véanse Interacciones; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades Farmacocinéticas).

Ocurren patrones de resistencia geográficos a los medicamentos para *P. falciparum* y el fármaco de elección para la profilaxis 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 a la droga. 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.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las personas que sufren vértigo, pérdida del equilibrio u otros trastornos del sistema nervioso central o periférico, deben tener precaución cuando conducen vehículos, pilotan aviones, operan máquinas, bucean a grandes profundidades o realizan otras actividades que exijan alto grado de conciencia y delicada coordinación motriz. En un número menor de pacientes se han comunicado casos de mareos o vértigo y la pérdida de equilibrio puede continuar durante meses después de la discontinuación del medicamento (véase Reacciones adversas).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 176



Embarazo

En dosis 5 - 20 veces superiores a la dosis terapéutica utilizada en seres humanos, la mefloquina se manifestó teratógena 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. Tropicur sólo debe utilizarse durante el embarazo si es absolutamente necesario. Sin embargo, si se produce un embarazo no planeado durante la profilaxis para la malaria con Tropicur, no se considera una indicación para la interrupción del embarazo.

Lactancia

La mefloquina es excretada en pequeñas cantidades en la leche materna. Como se desconocen los efectos que podría ocasionar, no es conveniente amamantar durante el tratamiento con Tropicur.

Interacciones

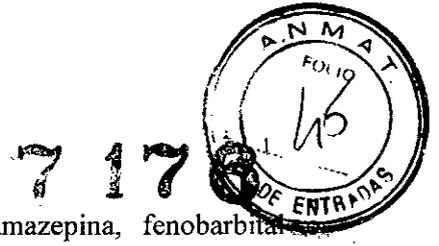
La mefloquina se metaboliza principalmente en el hígado. Estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos mostraron que CYP 3A4 es la isoenzima principalmente implicada en el metabolismo y los principales metabolitos formados son carboximefloquina e hidroximefloquina. El metabolismo de mefloquina 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 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 profiláctico 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 profiláctico 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.

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.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



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

Cuando Tropicur se administra en forma simultánea 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.

La administración concomitante 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.

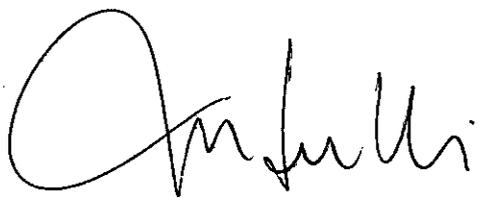
Es probable que estos dos fenómenos se deban a la inhibición o la inducción del citocromo P450 3A4, la enzima responsable del metabolismo. In vitro, la mefloquina inhibe débilmente la actividad enzimática de CYP2D6 y CYP2B6 ($CI_{50} > 30 \mu M$), pero no inhibe a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5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

Es muy poco probable que el efecto inhibitorio sobre las enzimas del citocromo P450 tenga relevancia clínica a las dosis terapéuticas de Tropicur. 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 CYP 3A4 pueden alterar la farmacocinética responsable del metabolismo de la mefloquina, lo que ocasiona una disminución en la concentración plasmática de la mefloquina.

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.

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.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



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 profilaxis 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).

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 tratados con atovacuona/proguanil (Tablas 2 y 3). No se observaron reacciones adversas graves debidas al medicamento en ninguno de los dos grupos.

Tabla 2. 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 \pm SD para la mefloquina fue de 53 ± 16 días y para atovacuona-proguanil de 28 ± 8 días.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 176



Tabla 3. Reacciones adversas graves a la medicación limitantes del tratamiento*.

<u>Reacciones adversas</u>	MFQ: N = 483		ATVP: N = 493	
	<u>Cantidad</u>	<u>%</u>	<u>Cantidad</u>	<u>%</u>
<u>Cualquier reacción limitante del tratamiento</u>	24	(5)	6	(1,2)
<u>Cualquier reacción neuropsiquiátrica</u>	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)
Mareos 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)
<u>Cualquier reacción gastrointestinal</u>	7	(1,4)	1	(0,2)
<u>Cefalea</u>	6	(1,2)	1	(0,2)
<u>Otros</u>	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.

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.

Experiencia poscomercialización

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).


GUSTAVO G. SANTOLI
APÓDERADO


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



7 17 6

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia.

Poco frecuentes: leucopenia, leucocitosis.

Frecuencia desconocida: agranulocitosis, anemia aplásica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia.

Trastornos psiquiátricos

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

Frecuentes: agitación, inquietud, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de humor, ataques de pánico, alucinaciones, reacciones psicóticas paranoides (incluidas trastorno delirante, despersonalización y manía), desorden bipolar, confusión.

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

Raras: ideación suicida y casos de suicidio. No se ha establecido ninguna relación causal con la administración de este medicamento.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, pérdida del equilibrio, dolor de cabeza y somnolencia.

Frecuentes: síncope, pérdida de memoria, neuropatías sensoriales y motoras (que incluyen parestesia, temblor y ataxia), convulsiones.

Poco frecuentes: encefalopatía.

Trastornos oculares

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.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 176



Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: vértigo.

Frecuentes: trastornos de la audición, desórdenes vestibulares, incluyendo acúfenos.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: palpitaciones, pulso irregular, extrasístoles, alteraciones transitorias de la conducción cardíaca, taquicardia, bradicardia.

Poco frecuentes: bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: alteraciones circulatorias (hipotensión, hipertensión, sofocos).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea.

Muy raras: neumonía, neumonitis, de posible etiología alérgica.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Frecuentes: dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea, exantema, eritema, urticaria, prurito, alopecia, hiperhidrosis.

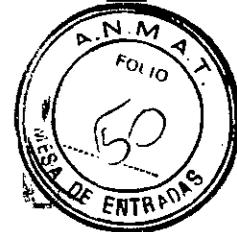
Poco frecuentes: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: debilidad muscular, calambres, mialgia y artralgia.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



7 17

Exploraciones complementarias

Frecuentes: elevación transitoria de las transaminasas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia desconocida: desórdenes hepáticos relacionados con el medicamento, desde elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hasta insuficiencia hepática.

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 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

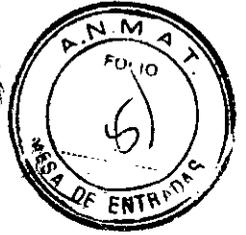
Los pacientes deberán recibir tratamiento paliativo y sintomático luego de la sobredosificación con Tropicur. No existen antídotos específicos: Monitorear la función cardíaca (si es posible mediante ECG) y el estado neuropsiquiátrico durante un mínimo de 24 horas. Proporcionar tratamiento de apoyo sintomático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

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.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 17 6



Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 35° C y proteger de la humedad.

Los comprimidos de Tropicur son sensibles a la humedad y deben mantenerse en el blíster hasta el momento de la toma.

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

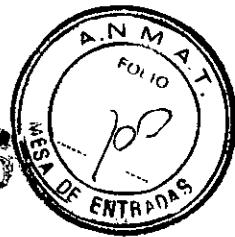
Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

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: Agosto 2014.
RI + CSM + ANMAT C004/13 + DHPC + CDS: 4.0C + 5.0C.

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

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO



7 17 6

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

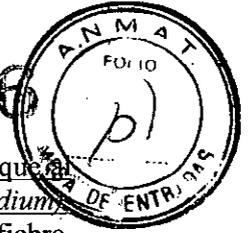
Tropicur® es un medicamento para la prevención (profilaxis) y tratamiento del paludismo (malaria). La presencia de esta enfermedad infecciosa se ha generalizado en las zonas tropicales y subtropicales de África, América Latina y Asia, así como en algunos países del Pacífico.

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


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


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

7 17 8



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.

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.

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.

~

7 17



No debe administrarse Tropicur®

Si sufre o ha sufrido de epilepsia o convulsiones, cambios del estado de ánimo (depresión, ansiedad), esquizofrenia 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

Tropicur® no se debe administrar a niños con un peso corporal inferior a 5 kg. La profilaxis 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 trastornos del ritmo cardíaco, debe consultar con su médico para que determine si puede recibir Tropicur® como profilaxis.

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.

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.

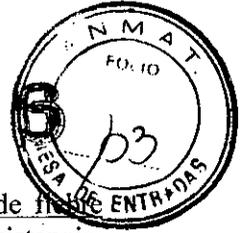
Si va a tomar Tropicur® como profilaxis, las reacciones adversas psiquiátricas son las más comunes.

Si usted tiene signos de trastornos psiquiátricos como aparición súbita de ansiedad, depresión, agitación o confusión mental durante la profilaxis con Tropicur®, debe dejar de recibir el medicamento y consultar con un médico, ya que estos indicios podrían anunciar síntomas más graves.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 17 8



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 farmacorresistencia. Por ello, el fármaco de elección para la profilaxis de la malaria puede ser diferente de una región a otra.

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).

Debido a la interacción entre Tropicur® y el extracto de *Hypericum*, con la posible pérdida de eficacia resultante de Tropicur®, éste no debe tomarse simultáneamente con los productos que contienen *Hypericum* (extractos de la hierba de San Juan).

También puede producirse interacción durante la administración simultánea de Tropicur® y rifampicina. Esta asociación debe reservarse para situaciones de emergencia.

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.

No se debe vacunar contra la fiebre tifoidea mientras recibe Tropicur®.

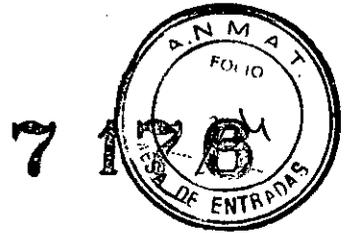
Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



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. 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.

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 y movimientos coordinados con precisión, 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®. Se han informado casos de obnubilación, sensación de vértigo o trastornos del equilibrio en poca cantidad de pacientes, incluso meses después de interrumpir Tropicur®.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TROPICUR®

Según el caso, Tropicur® se utiliza para la prevención (profilaxis) 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.

GUSTAVO C. SANTOLI
APODERADO

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

7 17 6



Prevención de la malaria con Tropicur®

Si se emplea en profilaxis, Tropicur® se toma una vez por semana. En general, usted debe comenzar a tomar el medicamento una semana antes de llegar a la zona infectada.

Si esto no es posible, el médico le recetará una dosis de carga. Usted tomará la siguiente dosis en el día de llegada 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 profilaxis 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:

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Dosis semanal</u>
<u>5 - 10 kg</u>	<u>1/8 comprimido ranurado *</u>
<u>10 - 20 kg</u>	<u>1/4 comprimido ranurado</u>
<u>20 - 30 kg</u>	<u>1/2 comprimido ranurado</u>
<u>30 - 45 kg</u>	<u>3/4 comprimido ranurado</u>
<u>> 45 kg</u>	<u>1 comprimido ranurado</u>

*Fraccionamiento aproximado de los comprimidos ranurados basado en una dosis de 5 mg/kg de peso corporal. Para los niños con peso inferior a 10 kg es preferible que un farmacéutico prepare y administre la dosis exacta.

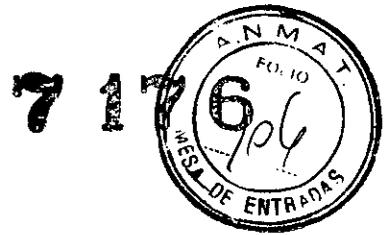
En niños que pesan menos de 5 kg, no se recomienda el uso de Tropicur® para la prevención de la malaria.

La posología, el intervalo entre las dosis, y la duración de la profilaxis 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.

Si usted contrae malaria a pesar de tomar Tropicur® correctamente, consulte con su médico para decidir qué tratamiento adoptar.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



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:

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Dosis total</u>	<u>Dosis fraccionada *</u>
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.

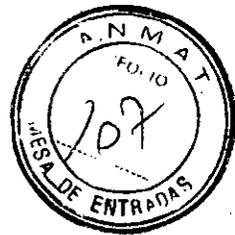
Tratamiento de urgencia (reserva)

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:

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 17 6



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.

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.

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). 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.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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

7 17



En los siguientes casos, inmediatamente debe dejar de tomar Tropicur® como medida de precaución y consultar con un médico:

- Aparición de síntomas psiquiátricos como, trastornos de ansiedad, cambios bruscos del estado de ánimo (depresión severa), agitación, convulsiones o confusión mental.
- Aparición de otros síntomas (erupción cutánea, por ejemplo).

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.

Si durante el empleo profiláctico de Tropicur®, desarrolla erupción cutánea, debe ser examinado por un médico antes de tomar la siguiente dosis; éste le indicará si puede continuar la profilaxis con Tropicur®.

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.

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 siguiente teléfono (011) 4346-9910.

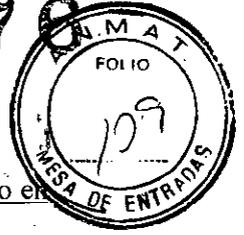
En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE TROPICUR®

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Conservar a temperatura inferior a 35°C y proteger de la humedad. Los comprimidos de Tropicur® son sensibles a la humedad y deben mantenerse en el blíster hasta el momento de la toma.
- 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.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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



- 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.

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: Agosto 2014.
RI + CSM + ANMAT C004/13 + DHPC + CDS: 4.0C + 5.0C.

~

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

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