



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2740**

BUENOS AIRES, 19 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023320-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TROPICUR / CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos ranurados, 274,09mg de clorhidrato de mefloquina equivalentes a 250mg 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.

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2740

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 113 a 154 para la Especialidad Medicinal denominada TROPICUR / CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos ranurados, 274,09mg de clorhidrato de mefloquina equivalentes a 250mg de mefloquina base propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. 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; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2740

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese
PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-023320-10-0

DISPOSICION N° 2740

99

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)



Tropicur®
Clorhidrato de mefloquina
Roche

Expendio bajo receta
Industria Suiza

Antipalúdico

Composición

Cada comprimido ranurado contiene:

Principio activo: 274,09 mg de clorhidrato de mefloquina, equivalentes a 250 mg de mefloquina base.

Excipientes: poloxamer 3800, celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, crospovidona, alginato cálcico y amónico, talco y estearato de magnesio.

Acción terapéutica

Antipalúdico.

Indicaciones

Profilaxis, tratamiento y medicación de reserva del paludismo.

Profilaxis: Se recomienda la quimioprofilaxis con Tropicur para los viajeros a zonas palúdicas, sobre todo en aquellas con un alto riesgo de infección por cepas de *P. falciparum* resistentes a otros antipalúdicos.

Tratamiento: Tropicur está indicado para el tratamiento oral del paludismo, en especial del causado por cepas de *P. falciparum* resistentes a otros antipalúdicos. También puede utilizarse para el tratamiento del paludismo por *P. vivax* y de las formas mixtas (*véase Posología y formas de administración*).

Medicación de reserva: Tropicur puede prescribirse también como medicamento de reserva para la autoadministración por el viajero en caso de emergencia si sospecha que está infectado de paludismo y no tiene la posibilidad de cuidados médicos rápidos en un plazo de 24 horas.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.362.782

Características farmacológicas-Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Acción farmacológica

Tropicur actúa contra las formas intraeritrocitarias asexuales de los parásitos palúdicos que afectan al ser humano: *Plasmodium falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* y *P.ovale*.

Tropicur es eficaz contra parásitos palúdicos resistentes a otros fármacos antipalúdicos, como la cloroquina, el proguanil, la pirimetamina y las combinaciones de pirimetamina y sulfamida.

Estudios clínicos – Eficacia

En un estudio randomizado, doble-ciego, viajeros no inmunizados recibieron mefloquina como prevención contra el paludismo (483 sujetos) y atovacuona-proguanil (493 sujetos) quienes visitaron un área endémica con paludismo. La eficacia de la quimioprofilaxis fue evaluada como un punto final secundario. El promedio de duración del viaje fue aproximadamente 2,5 semanas, y el 79% de los sujetos viajó hacia Africa. Fueron randomizados inicialmente 1.013 sujetos para recibir mefloquina (n = 505) y atovacuona-proguanil (n = 508). Treinta y siete sujetos abandonaron debido a diversas razones. De los 976 sujetos que recibieron ≥ 1 dosis de la droga del estudio, 966 (99%) completaron el estudio y 963 completaron los 60 días del periodo de seguimiento y tuvieron registrada la información sobre eficacia. Aunque 10 sujetos (5 en cada grupo del estudio) fueron identificados con circunsporozoito anticuerpos, ninguno de ellos desarrolló paludismo (la eficacia mínima fue 100% para ambas, mefloquina y atovacuona-proguanil). Globalmente, no hubieron casos confirmados de paludismo en este estudio (la eficacia máxima fue 100% para ambas, mefloquina y atovacuona-proguanil). Los resultados indicaron que mefloquina y atovacuona-proguanil son similarmente efectivos para la profilaxis del paludismo en viajeros no inmunes (Tabla 1).

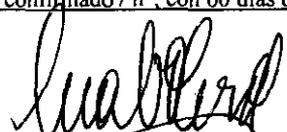
Tabla 1. Estimados de eficacia mínima y máxima para la profilaxis de paludismo.

Variable	Sujetos que recibieron	
	Atovacuona-proguanil	Mefloquina
Sujetos con 60 días de datos disponibles de eficacia, n°	486	477
Sujetos que desarrollaron circunsporozoito anticuerpos, n°	5	5
Sujetos con paludismo confirmado, n°	0	0
Eficacia mínima, % (95% IC) ^a	100 (48-100)	100 (48-100)
Eficacia máxima, % (95% IC) ^b	100 (99-100)	100 (99-100)

a Eficacia mínima = $100 \times [1 - (\text{n}^\circ \text{ de sujetos con paludismo confirmado} / \text{n}^\circ \text{ con circunsporozoito anticuerpos})]$.

b Eficacia máxima = $100 \times [1 - (\text{n}^\circ \text{ de sujetos con paludismo confirmado} / \text{n}^\circ \text{ con 60 días de datos de eficacia})]$.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782





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 toma con alimentos incrementa significativamente la velocidad y el grado de absorción, lo que se traduce en un aumento de la biodisponibilidad del orden del 40 %. La concentración plasmática máxima después de una dosis oral única de Tropicur se alcanza a las 6-24 horas (mediana, alrededor de 17 horas). La concentración plasmática máxima en $\mu\text{g/l}$ equivale aproximadamente a la dosis en miligramos (p.ej.: una dosis única de 1.000 mg produce una concentración máxima de alrededor 1.000 $\mu\text{g/l}$). Con una dosis de 250 mg una vez por semana, la concentración plasmática máxima en equilibrio de 1.000-2.000 $\mu\text{g/l}$ se alcanza después de 7-10 semanas.

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 en una proporción eritrocitos/plasma de aproximadamente 2. La fijación a las proteínas de la mefloquina se sitúa en torno al 98 %. Para conseguir una eficacia profiláctica del 95 %, se considera necesaria una concentración plasmática de mefloquina de 620 ng/ml.

La mefloquina atraviesa la barrera placentaria. Parece que la excreción en la leche materna es mínima (véase *Embarazo y lactancia*).

Metabolismo

La mefloquina es extensamente metabolizada en el hígado por el sistema del citocromo P450. Estudios *in vitro* e *in vivo* sugirieron fuertemente que CYP3A4 es la principal proteína isoforma involucrada. Se han identificado dos metabolitos de la mefloquina en el ser humano. El principal metabolito, el ácido 2,8-bis-trifluorometil-4-quinolinacarboxílico, es inactivo frente a *P. falciparum*. En un estudio en voluntarios sanos, la aparición de este metabolito en el plasma se produjo a las 2-4 horas de haberse administrado una sola dosis oral de mefloquina. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito, fueron aproximadamente un 50 % superior a aquellas de mefloquina, fueron alcanzadas después de 2 semanas. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas del principal metabolito y de la mefloquina descendieron a una tasa similar. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (ABC) del principal metabolito fue 3-5 veces mayor que la del fármaco original. Del otro metabolito, un alcohol, sólo se detectaron cantidades ínfimas.

Eliminación

En varios estudios realizados con adultos sanos, el promedio de vida media de eliminación de la mefloquina osciló entre 2 y 4 semanas (media: alrededor de 3 semanas). El clearance total es fundamentalmente hepático y se sitúa en torno a 30 ml/min. Existe evidencia de que la mefloquina se excreta principalmente con la bilis y las heces. En voluntarios, la excreción urinaria de mefloquina inalterada y de su principal metabolito ascendió a un 9 % y 4 % de la dosis, respectivamente. No se determinaron concentraciones de otros metabolitos en la orina.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



Farmacocinética en poblaciones especiales

Embarazo: El embarazo no influye de manera clínicamente relevante en la farmacocinética de la mefloquina.

Paludismo agudo: En el *paludismo agudo* pueden producirse cambios en los parámetros farmacocinéticos de la mefloquina.

Grupos étnicos: Se han observado diferencias farmacocinéticas entre diversos *grupos étnicos*. En la práctica, sin embargo, son de menor importancia en comparación con el estado inmunitario del huésped y la sensibilidad al parásito.

Profilaxis a largo plazo: La vida media de eliminación de la mefloquina no se modifica durante la *profilaxis a largo plazo*.

Posología y formas de administración

La mefloquina tiene un sabor amargo y algo urente. Los comprimidos de Tropicur deben deglutirse enteros, con por lo menos un vaso de líquido. Para los niños pequeños y otras personas con dificultades para tomarlos enteros, también se pueden triturar y suspender en un poco de agua, leche u otra bebida.

Dosis habitual en Profilaxis

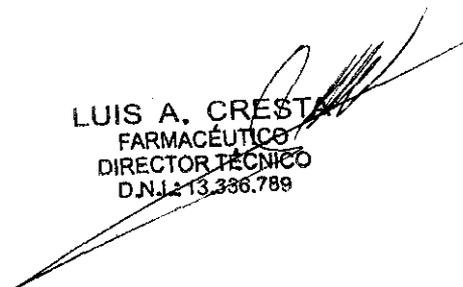
La dosis profiláctica recomendada de Tropicur es de aproximadamente 5 mg / kg de peso corporal una vez por semana:

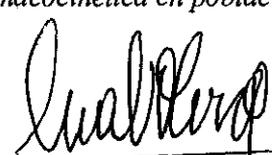
Peso corporal (kg)	Dosis
5 - 10 kg	1/8 comprimido *
10 - 20 kg	1/4 comprimido
20 - 30 kg	1/2 comprimido
30 - 45 kg	3/4 comprimido
> 45 kg	1 comprimido

*Fracción aproximada basada en una dosis de 5 mg/kg de peso corporal. Para los niños con peso inferior a 10 kg conviene que un farmacéutico prepare y administre la dosis exacta.

Las dosis deben tomarse de manera regular, siempre el mismo día de la semana y preferiblemente después de una comida principal. La primera dosis debe tomarse por lo menos una semana antes de la llegada a la zona endémica.

La experiencia con Tropicur en niños menores de 3 meses o con un peso inferior a 5 kg es limitada. Las dosis para niños se han extrapolado a partir de la dosis recomendada para los adultos (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Farmacocinética en poblaciones especiales*).


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



Dosis habitual en Tratamiento

La dosis terapéutica 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	
10- 20 kg	1 - 2 comprimidos	
20- 30 kg	2 - 3 comprimidos	2 + 1
30- 45 kg	3 - 4 comprimidos	2 + 2
45- 60 kg	5 comprimidos	3 + 2
>60 kg	6 comprimidos	3 + 2 + 1

*El fraccionamiento de la dosis terapéutica total en 2-3 dosis, tomadas con un intervalo de 6-8 horas, puede reducir la aparición de eventos adversos o su gravedad.

La experiencia con Tropicur en niños menores de 3 meses o con un peso inferior a 5 kg es reducida (véase Precauciones y advertencias).

No se tiene experiencia específica con dosis superiores a 6 comprimidos en pacientes con sobrepeso.

Pautas posológicas especiales en profilaxis

Para los viajeros que decidan súbitamente partir hacia regiones de alto riesgo, si no es posible iniciar la profilaxis una semana antes de la llegada a la zona endémica, se recomienda una *dosis de ataque*, consistente en la dosis semanal tomada diariamente durante tres días consecutivos, prosiguiendo después con la dosis semanal habitual:

día 1	1ª dosis
día 2	2ª dosis
día 3	3ª dosis
después	dosis semanal regular

Una dosis de ataque puede estar asociada con mayor incidencia de eventos adversos.

En ciertos casos, p. ej.: cuando un viajero está tomando otra medicación, podrá ser conveniente comenzar la profilaxis 2-3 semanas antes de partir, a fin de cerciorarse de que la combinación de ambos fármacos se toleran bien (véase Interacciones).

Para reducir el riesgo de paludismo una vez abandonada un área endémica, deberá continuarse la profilaxis durante 4 semanas adicionales, para tener la seguridad de una concentración plasmática supresora cuando los merozoitos emerjan del hígado.


LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.J.: 28.382.782



Cuando fracasa la profilaxis con Tropicur, los médicos deberían evaluar cuidadosamente la elección del antipalúdico para el tratamiento. Por lo que respecta al uso de la halofantrina, véanse *Precauciones y advertencias; e Interacciones*.

Pautas posológicas especiales en profilaxis

Para las personas con inmunidad parcial, por ejemplo, los habitantes de áreas endémicas, una dosis reducida puede ser adecuada.

Los pacientes que vomiten antes de transcurridos 30 minutos desde la toma del fármaco, pueden recibir una segunda dosis completa. Si los vómitos se producen a los 30-60 minutos después de una dosis, se puede administrar otra media dosis adicional.

Después del tratamiento del paludismo por *P.vivax*, debe contemplarse la conveniencia de prevenir recidivas con un derivado de la 8-aminoquinolina (p. ej.: primaquina), con objeto de eliminar las formas hepáticas.

Si después de una terapia completa con Tropicur no se produce una mejoría en el plazo de 48-72 horas, no debería utilizarse Tropicur para el retratamiento, sino que ha de recurrirse a otra alternativa terapéutica. En caso de paludismo de brecha durante el tratamiento con Tropicur, los médicos han de evaluar cuidadosamente la elección del antipalúdico para la terapia. Por lo que respecta al uso de la halofantrina, véanse *Precauciones y advertencias; e Interacciones*.

Tropicur puede administrarse contra el paludismo agudo grave después de un tratamiento inicial de quinina por vía intravenosa durante un mínimo de 2-3 días. Las interacciones conducentes a eventos adversos pueden prevenirse en gran medida dejando que transcurran por lo menos 12 horas desde la última dosis de quinina.

En regiones con paludismo multirresistente constituye una alternativa el tratamiento inicial con artemisina o un derivado, si está disponible, seguido de Tropicur.

Medicación de reserva

Tropicur puede prescribirse como medicación de reserva para situaciones en que no sea posible la pronta atención médica dentro de las 24 horas siguientes a la instauración de los síntomas. La dosis inicial en automedicación debe ser de aproximadamente de 15 mg/kg; para los pacientes de 45 kg o más, la dosis inicial debería ser de 3 comprimidos de Tropicur. Si no es posible conseguir cuidados médicos profesionales en el plazo de 24 horas y no se producen efectos secundarios graves, debe tomarse una segunda fracción de la dosis terapéutica total al cabo de 6-8 horas (2 comprimidos para los pacientes de 45 kg o más). Los pacientes con un peso superior a 60 kg deben tomar otro comprimido adicional 6-8 horas después de la segunda dosis.

Se recomendará a los pacientes que consulten a un médico tan pronto como sea posible después de haberse automedicado, aunque estimen que están plenamente recuperados, para la confirmación o el rechazo del diagnóstico de sospecha.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



Contraindicaciones

El uso de Tropicur está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la mefloquina o compuestos químicamente relacionados (p. ej.: quinina y quinidina) o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación.

Tropicur no debe prescribirse profilácticamente a personas con depresión activa o antecedentes de desórdenes psiquiátricos importantes o convulsiones.

Precauciones y advertencias

Como en la mayoría de los medicamentos, no es posible prever todas las reacciones alérgicas posibles, desde efectos cutáneos leves a reacciones anafilácticas.

En pacientes con epilepsia, la administración de Tropicur puede aumentar el riesgo de convulsiones. Así pues, en estos pacientes la utilización de Tropicur debe limitarse al tratamiento curativo y tan sólo si existe absoluta necesidad (*véase Interacciones*).

La eliminación de la mefloquina puede prolongarse en pacientes con disfunción hepática, conduciendo a concentraciones plasmáticas más elevadas y a riesgos de reacciones adversas más altos.

Dado el peligro de una prolongación potencialmente mortal del intervalo QTc, no debe administrarse halofantrina durante la terapia, para profilaxis y/o tratamiento del paludismo, o hasta 15 semanas después de la última dosis de Tropicur (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). Debido al incremento de las concentraciones plasmáticas y a la eliminación de la vida media de la mefloquina seguida de la coadministración con ketoconazol, el riesgo de prolongación QTc puede ser esperado si ketoconazol es administrado durante la terapia de profilaxis o de tratamiento de paludismo, o dentro de las 15 semanas siguientes a la última dosis de Tropicur (véase Interacciones).

En quimioprofilaxis el perfil de seguridad de la mefloquina está caracterizado por la preponderancia de reacciones adversas neuropsiquiátricas. Si sobreviene ansiedad aguda, depresión, inquietud o confusión durante el uso profiláctico de Tropicur, debe suspenderse su administración y recomendarse otra alternativa profiláctica. A causa de la prolongada vida media de la mefloquina, las reacciones adversas a Tropicur pueden ocurrir o persistir durante varias semanas después de la discontinuación de la droga. En un número menor de pacientes han sido reportados casos de mareos o vértigo y la pérdida de equilibrio puede continuar durante meses después de la discontinuación del medicamento.

Ocurren patrones de resistencia geográficos a la droga para *P. falciparum* y la alternativa de preferencia para la profilaxis del paludismo podría ser diferente entre un área 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. Resistencia cruzada entre mefloquina y halofantrina, y resistencia cruzada entre mefloquina y quinina, han sido observadas en algunas regiones. Para asesoramiento sobre patrones de resistencia geográficos actualizados se deberá consultar con los Centros de expertos nacionales competentes.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



Casos de agranulocitosis y anemia aplásica han sido reportados durante el tratamiento con Tropicur (véase Reacciones adversas).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

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 han sido reportados casos de mareos o vértigo y la pérdida de equilibrio puede continuar durante meses después de la discontinuación del medicamento (véase Reacciones adversas).

Embarazo y lactancia

Embarazo

En dosis 5-20 veces superiores a la terapéutica humana, la mefloquina se manifestó teratógena en ratones y ratas, así como embriotóxica en conejos; sin embargo, la experiencia clínica con Tropicur no ha revelado efectos embriotóxicos y teratógenos. No obstante, sólo debe utilizarse Tropicur durante el primer trimestre de embarazo si los beneficios esperados justifican el posible riesgo para el feto. A las mujeres en edad fértil se les aconsejará el uso de algún método anticonceptivo durante la profilaxis del paludismo con Tropicur y durante los 3 meses siguientes. Sin embargo, si se produce un embarazo no planeado, la quimioprofilaxis antipalúdica con Tropicur no está considerada como una indicación para interrumpirlo. Para el uso de mefloquina durante el embarazo, deberán consultarse las normas nacionales e internacionales actualizadas.

Lactancia

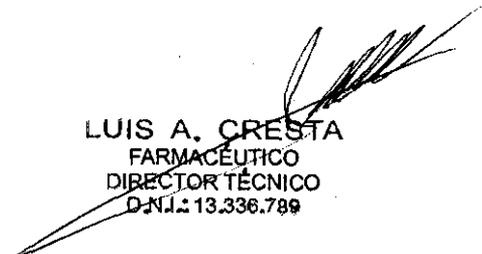
La mefloquina se excreta con la leche materna en pequeñas cantidades, cuya actividad se desconoce. Existen indicios de que no se producen reacciones adversas en los niños amamantados por madres que toman Tropicur. Para el uso de mefloquina durante el amamantamiento, deberán consultarse las normas nacionales e internacionales actualizadas.

Uso en pediatría

No se han observado cambios importantes relacionados con la edad en la farmacocinética de la mefloquina. Por consiguiente, la dosis para los niños se ha extrapolado de la dosis recomendada para los adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con *insuficiencia renal* no se han efectuado estudios de farmacocinética, puesto que tan sólo una pequeña proporción del fármaco se elimina por vía renal. La mefloquina y su metabolito principal no se eliminan por hemodiálisis en grado apreciable. Por lo tanto, en pacientes dializados no está indicado realizar ningún ajuste posológico quimioproláctico especial para alcanzar una concentración plasmática similar a la obtenida en personas sanas.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



Interacciones

La administración concomitante de Tropicur y otras sustancias relacionadas (p.ej.: quinina, quinidina y cloroquina) puede causar anomalías electrocardiográficas y aumentar el riesgo de convulsiones (*véase Posología y formas de administración*). Los datos existentes sobre el uso de la halofantrina durante la terapia, para profilaxis y/o tratamiento del paludismo, o hasta 15 semanas después de la última dosis de Tropicur sugieren un alargamiento significativo del intervalo QTc (*véase Precauciones y advertencias*). Debido al incremento de las concentraciones plasmáticas y a la eliminación de la vida media de la mefloquina seguida de la coadministración con ketoconazol, el riesgo de prolongación QTc puede ser esperado si ketoconazol es administrado durante la terapia de profilaxis o de tratamiento de paludismo, o dentro de las 15 semanas siguientes a la última dosis de Tropicur (*véase Interacciones*).

Con la mefloquina sola no se ha observado una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc. Esta parece ser la única interacción relevante de este tipo con Tropicur, aunque teóricamente la coadministración de otros fármacos que alteran la conducción cardíaca (p.ej.: antiarrítmicos o agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del calcio, antihistamínicos o agentes bloqueadores H₁, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas) también podrían contribuir a prolongar el intervalo QTc. Sin embargo, no hay datos concluyentes de que la administración concomitante de mefloquina y los fármacos antedichos influya sobre la función cardíaca.

En pacientes tratados con anticonvulsivantes (p.ej.: ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), el uso concomitante de Tropicur puede reducir la concentración plasmática del anticonvulsivante y, por consiguiente, empeorar el control de las crisis. En algunos casos puede ser necesario ajustar la dosis del anticonvulsivante.

Cuando se toma Tropicur al mismo tiempo que vacunas antitifoideas vivas por vía oral, no puede descartarse una atenuación de la inmunización. Por consiguiente, la vacunación con bacterias vivas atenuadas debe haberse completado por lo menos 3 días antes de la primera dosis de Tropicur.

Aunque no se conocen otras interacciones medicamentosas, debe vigilarse antes de su partida la acción de Tropicur en los viajeros comedicados, particularmente en los diabéticos y en los tratados con anticoagulantes.

Otras posibles interacciones

La mefloquina no inhibe o induce el sistema enzimático citocromo P450. Por consiguiente, no se espera que el metabolismo de los medicamentos administrados concomitantemente con mefloquina sea afectado. Sin embargo, los inhibidores de la isoenzima CYP3A4 pueden modificar el metabolismo/farmacocinética de la mefloquina, produciendo un incremento en las concentraciones plasmáticas de mefloquina y un riesgo potencial de reacciones adversas. Por lo tanto, la mefloquina deberá ser utilizada con precaución cuando se administre concomitantemente con inhibidores CYP3A4. De manera similar, los inductores de la isoenzima CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética/metabolismo de la mefloquina, produciendo un descenso en las concentraciones plasmáticas de la mefloquina.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.J.: 28.382.782



Inhibidores de CYP3A4

Un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos demostró que la coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, incrementó las concentraciones plasmáticas y la eliminación de la vida media de mefloquina.

Inductores de CYP3A4

El uso de rifampicina a largo plazo, un potente inhibidor de CYP3A4, reduce las concentraciones plasmáticas y la vida media de eliminación de mefloquina.

Sustratos e inhibidores de P-glicoproteína

Ha sido demostrado *in vitro* que la mefloquina es un sustrato y un inhibidor de P-glicoproteína. Por lo tanto, las interacciones droga-droga pueden ocurrir también con drogas que son sustratos o son conocidas para modificar la expresión de este transportador. La relevancia clínica de estas interacciones no son conocidas hasta la fecha.

Reacciones adversas

En las dosis utilizadas para el tratamiento del paludismo agudo, las reacciones adversas a Tropicur pueden ser semejantes a los síntomas de la enfermedad misma. De las reacciones adversas más comunes a la profilaxis con Tropicur, náuseas, vómitos y mareos, suelen ser leves y pueden disminuir en el curso de la administración, aunque aumenten las concentraciones plasmáticas del medicamento.

El perfil de seguridad de la mefloquina en quimioprofilaxis está caracterizado por el predominio de reacciones adversas neuropsiquiátricas (véase Precauciones y advertencias). Una revisión sistemática publicada en el año 2009, identificó un estudio randomizado, doble-ciego, que incluyó 976 pacientes (483 pacientes con mefloquina, 493 pacientes con atovaquona/proguanil), en el que se detectaron eventos adversos neuropsiquiátricos relacionados con el tratamiento en 139 pacientes (28,8%) de los 483 pacientes tratados con mefloquina comparados con 69 pacientes (14%) de los 493 que recibieron atovaquona/proguanil (Tablas 2 y 3). En ninguno de los dos grupos ocurrieron eventos adversos serios atribuidos al medicamento.

Tabla 2. Eventos adversos atribuidos a la droga en estudio*.

Eventos	MFO: N = 483		ATVP: N = 493	
	Número	%	Número	%
Otros eventos adversos	204	(42,2)	149	(30,2)
Otros eventos neuropsiquiátricos	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)


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.J.: 28.382.782

Tabla 2. Eventos adversos atribuidos a la droga en estudio*. (Continuación).

Eventos	MFQ: N = 483		ATVP: N = 493	
	Número	%	Número	%
Otros eventos gastrointestinales	94	(19,5)	77	(15,6)
<u>Diarrea</u>	34	(7)	37	(7,5)
<u>Náuseas</u>	40	(8,3)	15	(3)
<u>Dolor abdominal</u>	23	(4,8)	26	(5,3)
<u>Ulceras bucales</u>	17	(3,5)	29	(5,9)
<u>Vómitos</u>	9	(1,9)	7	(1,4)
<u>Dolor de cabeza</u>	32	(6,6)	19	(3,9)
<u>Picazón/Comezón</u>	15	(3,1)	12	(2,4)

* La duración promedio del tratamiento \pm SD fue 28 ± 8 días para atovaquona-proguanil y 53 ± 16 días para mefloquina.

Tabla 3. Eventos adversos atribuidos a la droga en estudio que limitaron el tratamiento*.

Eventos	MFQ: N = 483		ATVP: N = 493	
	Número	%	Número	%
Otros eventos que limitaron el tratamiento	24	(5)	6	(1,2)
Otros eventos neuropsiquiátricos	19	(3,9)	3	(0,6)
<u>Insomnio</u>	12	(2,5)	2	(0,4)
<u>Ansiedad</u>	9	(1,9)	1	(0,2)
<u>Sueños extraños o vívidos</u>	7	(1,4)	1	(0,2)
<u>Mareos o vértigo</u>	7	(1,4)	1	(0,2)
<u>Depresión</u>	3	(0,6)	0	(0)
<u>Alteraciones de la visión</u>	3	(0,6)	0	(0)
<u>Falta de concentración</u>	3	(0,6)	0	(0)
<u>Otros</u>	4	(0,8)	0	(0)
Otros eventos gastrointestinales	7	(1,4)	1	(0,2)
Dolor de cabeza	6	(1,2)	1	(0,2)
Otros	6	(1,2)	2	(0,4)

* La duración promedio del tratamiento \pm SD fue 28 ± 8 días para atovaquona-proguanil y 53 ± 16 días para mefloquina.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados no se ha producido hemólisis asociada con la deficiencia de G6PD.

Alteraciones de laboratorio

Elevación transitoria de las transaminasas, leucocitopenia o leucocitosis, trombocitopenia.

Experiencia poscomercialización

Trastornos metabólicos y de nutrición

El evento reportado con menor frecuencia es la anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Los más frecuentemente reportados son trastornos del sueño (insomnio, sueños anormales). Los menos reportados son agitación, inquietud, ansiedad, depresión, altibajos emocionales, ataques de pánico, confusión, alucinaciones, agresividad y reacciones psicóticas o paranoides.

Se han comunicado en raras ocasiones casos de ideación suicida, pero no se ha establecido ninguna relación con la administración del fármaco.

Trastornos del sistema nervioso

Los más frecuentemente reportados son mareos, pérdida del equilibrio, dolor de cabeza y somnolencia. Los casos reportados con menor frecuencia son síncope, convulsiones, pérdida de la memoria, neuropatías sensoriales y motoras (que incluyen parestesias, temblor y ataxia). Han sido reportados casos aislados de encefalopatía.

Trastornos oculares

Los casos reportados con menor frecuencia son alteraciones de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto

El evento reportado con mayor frecuencia es vértigo. Los casos notificados con menor frecuencia son trastornos vestibulares, incluyendo tinnitus y pérdida de audición.

Trastornos cardíacos

Los reportes menos frecuentes son taquicardia, palpitaciones, bradicardia, frecuencia cardíaca irregular, extrasístoles, alteraciones transitorias de la conducción cardíaca. Han sido notificados casos aislados de bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares

Los casos reportados con menor frecuencia son alteraciones circulatorias (hipotensión, hipertensión, rubor).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han reportados casos poco frecuentes de disnea; y muy raros casos de neumonitis de posible etiología alérgica.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



Trastornos gastrointestinales

Los más frecuentemente reportados son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El evento menos reportado es dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los reportes menos frecuentes son rash, exantema, eritema, urticaria, prurito, alopecia y sudoración. **Casos aislados de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson han sido reportados.**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Los casos reportados con menor frecuencia fueron debilidad muscular, calambres musculares, mialgia y artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han reportado casos poco frecuentes de edema, dolor de pecho, astenia, malestar, fatiga, escalofríos y fiebre.

Trastornos hepatobiliares

Han sido reportados los siguientes desórdenes hepáticos relacionados con la droga: desde elevación asintomática transitoria de las transaminasas a falla hepática.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Agranulocitosis y anemia aplásica.

Sobredosificación

Síntomas e indicios

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. Monitoreo de la función cardíaca (si es posible mediante ECG) y del 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. A. Posadas: 4654-6648/4658-7777


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782



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.

Este medicamento no deberá utilizarse 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

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: noviembre 2010.
CDS: 3.0C.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


MARIA VICTORIA ZOLEZZI
APODERADA
D.N.I.: 28.382.782