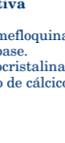


Lariam®

Clorhidrato de mefloquina



1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Antipalúdico (antimalárico)

1.2 Forma farmacéutica

Comprimidos (ranurados) de 250 mg

1.3 Vía de administración

Oral

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido ranurado contiene:

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

Excipientes: poloxermer 3800, celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, crospovidona, alginato de calcio y amonio, talco y estearato de magnesio.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis, tratamiento y medicación de reserva del paludismo (malaria).

Profilaxis: Se recomienda que tomen Lariam a título profiláctico quienes viajen a zonas palúdicas, sobre todo si son áreas con gran riesgo de infección por cepas de *P. falciparum* resistentes a otros fármacos contra el paludismo. *Tratamiento:* Lariam está indicado para el tratamiento por vía oral del paludismo, en particular si está causado por cepas de *P. falciparum* resistentes a otros antipalúdicos. También puede usarse para el tratamiento del paludismo causado por *P. vivax* y de las formas mixtas (v. 2.2 Posología y administración).

Medicación de reserva: Lariam se receta también como medicamento de reserva, para la autoadministración por el viajero en caso de emergencia si sospecha que tiene una infección palúdica y no tiene la posibilidad de obtener atención médica rápida en un plazo de 24 horas.

2.2 Posología y administración

La mefloquina tiene un sabor amargo y algo urente. Los comprimidos de Lariam deben deglutirse enteros, con un vaso de líquido por lo menos. En el caso de los niños u otras personas que tengan dificultades para tomarlos enteros, también se los puede triturar y formar una suspensión en un poco de agua, leche u otra bebida.

Profilaxis: Dosis habitual

La dosis profiláctica recomendada de Lariam es de aproximadamente 5 mg/kg de peso, 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. Para los niños que pesen menos de 10 kg, conviene que un farmacéutico prepare y dispense la dosis exacta.

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

La experiencia con Lariam en lactantes menores de 3 meses o que pesen menos de 5 kg es reducida. Las dosis para los niños se han extrapolado a partir de la dosis recomendada para los adultos (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Tratamiento: Dosis habitual

La dosis terapéutica total recomendada de mefloquina es de 20-25 mg/kg de peso:

Peso corporal (kg)	Dosis total	Dosis fraccionada (*)
5-10 kg	1/2-1 comprimido	
10-20 kg	1-2 comprimidos	2+1
20-30 kg	2-3 comprimidos	2+2
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 administradas cada 6-8 horas puede reducir la aparición de reacciones adversas o su gravedad.

La experiencia con Lariam en lactantes menores de 3 meses o que pesen menos de 5 kilos es reducida (v. 2.5.3 Niños). No se tiene experiencia específica con dosis totales superiores a 6 comprimidos en pacientes con mucho peso.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Profilaxis

Si no fuera posible iniciar la profilaxis una semana antes de la llegada a la zona endémica, para los viajeros que decidan subitamente dirigirse a regiones de alto riesgo se recomienda una *dosis de ataque (dosis de carga)*, consistente en la dosis semanal tomada cada día durante tres días consecutivos, prosiguiendo después con la dosis semanal habitual:

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

La administración de la dosis de ataque puede comportar una mayor incidencia de efectos secundarios. En ciertos casos, por ejemplo cuando un viajero está tomando otro medicamento, podrá ser conveniente comenzar la profilaxis 2-3 semanas antes de partir, a fin de cerciorarse de que la combinación de ambos fármacos se tolera bien (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Con objeto de reducir el riesgo de paludismo una vez abandonada un área endémica, se continuará la profilaxis durante otras 4 semanas, para tener la seguridad de que existe una concentración plasmática supresora cuando los merozoítos salgan del hígado.

Si fracasa la profilaxis con Lariam, el médico debe evaluar cuidadosamente el antipalúdico a utilizar para el tratamiento. Por lo que respecta al uso de la halofantrina, v. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Tratamiento

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 que hayan transcurrido 30 minutos desde la toma del fármaco, pueden recibir una segunda dosis completa. Si los vómitos se producen a los 30-60 minutos, se puede administrar otra media dosis.

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

Si tras una tanda completa de Lariam no se produce una mejoría en el plazo de 48-72 horas, no debe utilizarse de nuevo Lariam para el tratamiento, sino que ha de recurrirse a un medicamento alternativo. Si fracasara la profilaxis con Lariam y se desarrollara el paludismo, el médico deberá evaluar cuidadosamente qué antipalúdico debe utilizarse para la terapia. Por lo que respecta al uso de la halofantrina, v. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Lariam puede administrarse contra el paludismo agudo grave después de una tanda inicial de quinina por vía intravenosa durante un mínimo de 2-3 días. Interacciones causantes de efectos secundarios pueden prevenirse en gran medida dejando que transcurran al menos 12 horas desde la administración de la última dosis de quinina.

En regiones con paludismo multiresistente, una alternativa es el tratamiento inicial con artemisinina o un derivado, seguido de Lariam.

Medicación de reserva

Lariam puede prescribirse como medicación de reserva para situaciones en las que no sea posible obtener atención médica rápida en las 24 horas siguientes a la instauración de los síntomas. El autotratamiento se iniciará con una dosis de aproximadamente 15 mg/kg; por tanto, en los pacientes que pesen ≥ 45 kg, la dosis inicial será de 3 comprimidos de Lariam. Si no fuera posible conseguir atención médica profesional en un plazo de 24 horas y no se produjeran efectos secundarios graves, debe tomarse una segunda fracción de la dosis terapéutica total al cabo de 6-8 horas (2 comprimidos para los pacientes que pesen ≥ 45 kg). Los pacientes que pesen más de 60 kg deben tomar otro comprimido 6-8 horas después de la segunda dosis (v. más arriba las recomendaciones posológicas para el tratamiento).

Se recomendará a los pacientes que consulten a un médico tan pronto como puedan después de haberse automedicado, aunque consideren que están plenamente recuperados, a fin de confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha.

2.3 Contraindicaciones

El uso de Lariam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la mefloquina o a compuestos químicamente relacionados (por ejemplo quinina, quinidina), o bien a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación.

Lariam no debe prescribirse a título profiláctico a personas con depresión activa o antecedentes de trastornos psicóticos o convulsiones.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Como ocurre con la mayoría de los medicamentos, no cabe prever todas las reacciones de hipersensibilidad posibles, desde los efectos cutáneos leves a las reacciones anafilácticas.

En pacientes con epilepsia, la administración de Lariam puede aumentar el riesgo de convulsiones. Por tanto, en estos pacientes Lariam se recetará exclusivamente como tratamiento motivado, y tan sólo si es absolutamente necesario su uso por motivos médicos (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La eliminación de la mefloquina puede alterarse en pacientes con disfunción hepática, lo que se traduce en concentraciones plasmáticas más altas.

Dado el riesgo de una prolongación potencialmente letal del intervalo QT, no se administrará halofantrina para la profilaxis o el tratamiento del paludismo durante el tratamiento con Lariam y las 15 semanas siguientes a la última dosis de Lariam (v. 3.2.4 Eliminación). Considerando el aumento de la concentración plasmática y la semivida de eliminación de la mefloquina tras la coadministración con ketoconazol, el riesgo de prolongación del intervalo QTc puede existir también si se toma ketoconazol durante la administración de Lariam como profílaxis o tratamiento del paludismo o dentro de las 15 semanas siguientes a la última dosis de Lariam (v. 2.4.2 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y 3.2.4 Eliminación).

Si sobreviniera ansiedad, depresión, inquietud o confusión con carácter agudo durante el uso profiláctico de Lariam, se suspenderá su administración y se recomendará otro fármaco profiláctico.

2.4.2 Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las personas que sufran mareos, alteración del equilibrio u otros trastornos del sistema nervioso central o periférico, deben tener precaución a la hora de conducir vehículos, pilotar aviones, manejar máquinas, bucear a grandes profundidades o realizar otras actividades que exijan un alto grado de conciencia y una coordinación motora fina. En un pequeño número de pacientes se han descrito mareos o vértigo y alteración del equilibrio que podían persistir durante meses tras la retirada del medicamento (v. 2.6 Reacciones adversas).

2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de Lariam y otras sustancias relacionadas (por ejemplo quinina, quinidina, cloroquina) puede causar anomalías electrocardiográficas y aumentar el riesgo de convulsiones (v. 2.2 Posología y administración). Se ha evidenciado que la utilización de halofantrina durante la administración de Lariam como profilaxis o tratamiento del paludismo o las 15 semanas siguientes a la última dosis de Lariam prolonga considerablemente el intervalo QTc (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). Considerando el aumento de la concentración plasmática y la semivida de eliminación de la mefloquina tras la coadministración con ketoconazol, el riesgo de prolongación del intervalo QTc puede existir también si se toma ketoconazol durante la administración de Lariam como profílaxis o tratamiento del paludismo o dentro de las 15 semanas siguientes a la última dosis de Lariam (v. 2.4.2 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y 3.2.4 Eliminación). Con la mefloquina sola no se ha observado una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc. Ésta parece ser la única interacción de este tipo con Lariam con importancia clínica, aunque en teoría la administración concomitante de otros fármacos que alteran la conducción cardíaca (por ejemplo antiarrítmicos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, antihistamínicos o bloqueantes H₁, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) también podría alargar el intervalo QTc. No hay, sin embargo, datos concluyentes de que la administración concomitante de mefloquina y de los fármacos antedichos influya en la función cardíaca.

En pacientes tratados con anticonvulsivantes (por ejemplo ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), el uso concomitante de Lariam puede reducir la concentración plasmática de anticonvulsivante y, por consiguiente, empeorar el control de las crisis. Por tanto, en algunos casos será preciso ajustar la dosis de anticonvulsivante.

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

Aunque no se conocen otras interacciones medicamentosas, antes de partir de viaje debe vigilarse la acción de Lariam en los viajeros que reciban concomitantemente otros medicamentos, sobre todo en los diabéticos y los tratados con anticoagulantes.

Otras interacciones posibles

La mefloquina no inhibe ni induce el sistema enzimático del citocromo P450. Por tanto, no es de esperar que afecte al metabolismo de los fármacos administrados simultáneamente con la mefloquina. Sin embargo, los inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 pueden alterar la

farmacocinética o el metabolismo de la mefloquina, aumentando o disminuyendo, respectivamente, la concentración plasmática de mefloquina.

Inhibidores de la CYP3A4

Un estudio farmacocinético en voluntarios sanos puso de manifiesto que la coadministración de ketoconazol, un fuerte inhibidor de la CYP3A4, aumentaba la concentración plasmática y la semivida de eliminación de la mefloquina.

Inductores de la CYP3A4

El uso prolongado de la rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4, reduce la concentración plasmática y la semivida de eliminación de la mefloquina.

Substratos e inhibidores de la P-glicoproteína

Se ha observado in vitro que la mefloquina es un substrato y un inhibidor de la P-glicoproteína. Por consiguiente, pueden darse interacciones farmacológicas con fármacos que sean substratos o modifiquen la expresión de este transportador. Todavía no se conoce la relevancia clínica de estas interacciones.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

En dosis 5-20 veces superiores a la dosis terapéutica humana, la mefloquina era teratogénica en ratas y ratas, así como embriotóxica en conejos. Sin embargo, la experiencia clínica con Lariam no ha revelado efectos embriotóxicos ni teratogénicos. No obstante, Lariam sólo debe utilizarse durante el primer trimestre de embarazo cuando los beneficios previstos justifiquen el riesgo para el feto. A las mujeres potencialmente fértiles se les aconsejará que utilicen algún método anticonceptivo durante la profilaxis del paludismo con Lariam y los 3 meses siguientes. Ahora bien, si de manera imprevista se produjera un embarazo, no se considera que la quimioprofilaxis antipalúdica con Lariam sea una indicación para interrumpirlo.

2.5.2 Lactancia

La mefloquina se excreta con la leche materna en pequeñas cantidades, cuya actividad se desconoce. Sin embargo, existen indicios de que no se producen reacciones adversas en los niños amamantados por mujeres que toman Lariam.

2.5.3 Niños

No se han observado cambios importantes relacionados con la edad en lo que respecta a la farmacocinética de la mefloquina. En consecuencia, la posología correspondiente a los niños puede extrapolarse de las dosis recomendadas en los adultos.

2.5.4 Insuficiencia renal

Dado que sólo una pequeña proporción del fármaco se elimina por vía renal, no se han llevado a cabo estudios de farmacocinética en pacientes con *insuficiencia 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 quimioprofiláctico especial para alcanzar una concentración plasmática similar a la obtenida en las personas sanas.

2.6 Reacciones adversas

En las dosis utilizadas para el tratamiento del paludismo agudo, es posible que las reacciones adversas a Lariam no sean diferenciables de los síntomas de la propia enfermedad. Los efectos secundarios más frecuentes de la profilaxis con Lariam -náuseas, vómitos, mareos- suelen ser leves y pueden disminuir en el curso de la administración, aunque aumenten las concentraciones plasmáticas del fármaco.

La incidencia de reacciones adversas notificadas durante el uso profiláctico de mefloquina es comparable a la registrada con otros regímenes quimioprofilácticos. El perfil de efectos secundarios de la mefloquina se caracteriza por el predominio de los de tipo neuropsicológico.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia: nada frecuente.

Trastornos psiquiátricos: Trastornos del sueño (insomnio, sueños anormales): muy frecuentes. Agitación, inquietud, ansiedad, depresión, cambios de humor, crisis de angustia, estado confusional, alucinaciones, agresividad, reacciones psicóticas o paranoides: nada frecuentes.

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

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, alteración del equilibrio, cefalea, somnolencia: muy frecuentes. Síncope, convulsiones, pérdida de memoria, neuropatías sensoriales y motoras (parestiasias, temblor y ataxia): nada frecuentes. Se han notificado casos aislados de encefalopatía.

Trastornos oculares: Deterioro visual: nada frecuente. *Trastornos auditivos y laberínticos:* Vértigo: muy frecuente. *Trastornos vestibulares,* incluidos acúfenos e hipocausia: nada frecuentes.

Trastornos cardíacos: Taquicardia, palpitaciones, bradicardia, frecuencia cardíaca irregular, extrasístoles, otros trastornos transitorios de la conducción cardíaca: nada frecuentes. Se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares: Trastornos circulatorios (hipotensión, hipertensión, rubefacción): nada frecuentes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea: nada frecuente. En muy raras ocasiones se ha notificado neumonía de posible origen alérgico.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal: muy frecuentes. Dispepsia: nada frecuente.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Erupción, exantema, eritema, urticaria, prurito, alopecia, hiperhidrosis: nada frecuentes. Se han notificado casos aislados de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular, calambres musculares, mialgia, artralgia: nada frecuentes.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema, dolor torácico, astenia, malestar general, fatiga, escalofríos, pirexia: nada frecuentes. Dada la larga semivida de la mefloquina, las reacciones adversas a Lariam pueden producirse o perdurar varias semanas después de suspender su administración. En un pequeño número de pacientes se han descrito mareos o vértigo y alteración del equilibrio que podían persistir durante meses tras la retirada del medicamento.

En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados, no se ha observado hemólisis asociada a la deficiencia de G6PD.

2.6.1.1 Anomalías analíticas

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

2.7 Sobredosis

Síntomas y signos

En caso de sobredosis de Lariam, pueden ser más intensos los efectos secundarios mencionados en el apartado 2.6 Reacciones adversas.

Tratamiento

Tras una sobredosis de Lariam se aplicará a los pacientes tratamiento sintomático y de apoyo. No existen antídotos específicos. Se controlará la función cardíaca (a ser posible mediante ECG) y el estado neuropsiquiátrico durante al menos 24 horas. Es preciso proporcionar tratamiento sintomático e intensivo según las necesidades, en especial para los trastornos cardiovasculares.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

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

Lariam también es eficaz contra los parásitos del paludismo que son resistentes a otros antipalúdicos (cloroquina, proguanil, pirimetamina y combinaciones de pirimetamina y sulfamida).

Se ha descrito resistencia de *P. falciparum* a la mefloquina, predominantemente en regiones con multiresistencia del sureste asiático. También se ha observado en algunas regiones resistencia cruzada entre la mefloquina y la halofantrina, así como entre la mefloquina y la quinina.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 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 tras una dosis oral única de Lariam se alcanza a las 6-24 horas (mediana: unas 17 horas). La concentración plasmática máxima en µg/l equivale aproximadamente a la dosis en miligramos (por ejemplo una dosis única de 1.000 mg produce una concentración máxima del orden de 1.000 µg/l). Con una dosis de 250 mg una vez por semana, la concentración plasmática máxima en equilibrio de 1.000-2.000 µg/l se alcanza al cabo de 7-10 semanas.

3.2.2 Distribución

En adultos sanos, el volumen aparente de distribución es del orden de 20 l/kg, lo que indica una amplia distribución histórica. La mefloquina puede acumularse en los eritrocitos parasitados en una proporción eritrocitos/plasma de aproximadamente 2. La fijación de la mefloquina a las proteínas se sitúa en torno al 98%. Se considera que para conseguir una eficacia profiláctica del 95% es necesario alcanzar una concentración plasmática de mefloquina de 620 ng/ml.

La mefloquina atraviesa la barrera placentaria. Parece que el paso a la leche materna es mínimo (v. 2.5.2 Lactancia).

3.2.3 Metabolismo

La mefloquina experimenta una amplia metabolización hepática por el sistema enzimático del citocromo P450. Estudios *in vitro* e *in vivo* parecen indicar claramente que CYP3A4 es la principal isoenzima implicada. Se han identificado dos metabolitos de la mefloquina en el ser humano. El principal, el ácido 2,8-bis-trifluorometil-4-quinolina carboxílico, 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 una sola dosis oral única de mefloquina. La concentración plasmática máxima del metabolito, aproximadamente un 50% superior a la de la mefloquina, se alcanzó al cabo de 2 semanas. Después, las concentraciones plasmáticas del principal metabolito y de la mefloquina descendieron a una velocidad similar. El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) del principal metabolito fue 3-5 mayor que la del fármaco original. Del otro metabolito, un alcohol, sólo se detectaron cantidades ínfimas.

3.2.4 Eliminación

En varios estudios realizados con adultos sanos, la semivida de eliminación de la mefloquina osciló entre 2 y 4 semanas (media: unas 3 semanas). El aclaramiento total es sobre todo hepático y se sitúa en torno a 30 ml/min. La mefloquina se excreta sobre todo en la bilis y las heces. En voluntarios, la excreta urinaria de la mefloquina inalterada y de su principal metabolito ascendió al 9% y 4% de la dosis, respectivamente. No se han detectado otros metabolitos en la orina.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales
El embarazo carece de efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la mefloquina.

La farmacocinética de la mefloquina puede alterarse en el paludismo agudo.

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

La semivida de eliminación de la mefloquina no varía durante la *profilaxis a largo plazo*.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Los comprimidos son sensibles a la humedad, por lo que deben mantenerse en el blister hasta el momento de la toma. Véanse también en el envase externo las observaciones sobre la conservación.

Este medicamento no deberá utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

4.2 Presentación

Comprimidos (ranurados) de 250 mg

8

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de septiembre de 2008

Fabricado en Suiza por F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea