

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ARTEMETERO - LUMENFANTRINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes. Antiprotozoarios. Antipalúdicos.

Código ATC: P01BF01.

3.1. Farmacodinamia

El artemetero (un derivado de artemisinina) y la lumefantrina son agentes con actividad antimalárica usados en combinación a dosis fija (proporción 1:6) para el tratamiento de la infección aguda no complicada causada por *Plasmodium falciparum*.

Aunque no se conoce con precisión el modo de acción de estos compuestos, se cree que interfieren el mecanismo de desintoxicación del *Plasmodium* en su fase eritrocítica al impedir la conversión de los grupos hemo (intermediarios tóxicos formados durante la degradación de la hemoglobina) en hemozoina (no tóxica), provocando con ello la muerte del parásito. Se ha descrito también para ambos (artemetero y lumefantrina) una acción inhibidora de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.

La combinación no está indicada para el tratamiento de la malaria grave o complicada, ni con fines preventivos.

3.2. Farmacocinética

Luego de la administración oral de la combinación el artemetero se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y sufre metabolismo hepático de primer paso, dando lugar a un producto activo, la dihidroartemisinina (DHA), que alcanza concentraciones plasmáticas pico -junto a artemetero no metabolizado- en aproximadamente 2 horas. La lumefantrina, por su parte, debido a su naturaleza altamente lipofílica inicia su absorción a las 2 horas de su administración y produce niveles séricos máximos a las 6 - 8 horas.

La presencia de alimentos ricos en grasa incrementa de 2 a 3 veces la biodisponibilidad del artemetero y hasta 6 veces la de lumefantrina.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

El artemetero se unen a proteínas plasmáticas en un 95,4%, la lumefantrina en un 99,7% y la DHA en un 47 - 76%. Se desconoce si se excretan en la leche materna y si atraviesan la placenta en humanos.

La vida media de eliminación plasmática del artemetero y la DHA es de aproximadamente 2 horas y de 3 - 6 días la de lumefantrina

El artemetero es extensamente metabolizado en el hígado a DHA (principalmente por CYP3A4/5 y en menor grado por CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19), la cual es posteriormente convertida en productos inactivos. La lumefantrina, a su vez, es metabolizada también en el hígado (por CYP3A4) aunque en muy escasa magnitud, dando lugar a un metabolito activo (desbutil-lumefantrina) que es biotransformado después por oxidación y glucuronidación.

La información disponible sobre la excreción en humanos es limitada. Un estudio en voluntarios sanos reportó ausencia de artemetero y lumefantrina en la orina y presencia sólo de menos de un 0,01% de DHA. En animales de experimentación (ratas y perros), sin embargo, se han detectado metabolitos de lumefantrina en heces y metabolitos de artemetero más lumefantrina intacta en la orina y en las heces.

No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ni en ancianos. Sin embargo, los estudios clínicos que incluyeron sujetos mayores de 65 años no aportaron información sugestiva de alguna diferencia entre la dosificación en ellos y la de los pacientes de menor edad.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la carcinogenicidad de la combinación artemetero-lumefantrina.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata, ensayo *in vitro* de mutación genética en células de hámster chino V79 y ensayo *in vitro* de mutagenicidad en *Salmonella* y *Escherichia* con fracción microsomal de mamífero) resultaron negativas.

Los estudios de reproducción en ratas expuestas durante la organogénesis a dosis diarias de la combinación (artemetero-lumefantrina) equivalentes a 1/2 de la dosis terapéutica máxima usada en humanos (DTMH) revelaron una incidencia elevada de pérdidas post-implantación; y en conejos con dosis equivalentes a 3 veces la DTMH se reportaron abortos, pérdidas pre y post-implantación y reducción del número de fetos viables.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los estudios de teratogénesis con artemetero en ratas y conejos expuestos a dosis inferiores a la DTMH se evidenciaron malformaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Los estudios de fertilidad en ratas macho expuestas por 70 días a dosis equivalentes a 1/3 de la DTMH mostraron un incremento del peso testicular y un 87% de células espermáticas anormales. Al aumentar la dosis a 9 veces la DTMH hubo disminución de la motilidad espermática y un 100% de células espermáticas anormales. En las ratas hembras expuestas por 2 a 4 semanas a una dosis similar (9 veces la DTMH) se observó una reducción del 50% en la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la malaria aguda no complicada causada por *Plasmodium falciparum* multirresistente.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Artemetero - Lumefantrina 20 mg - 120 mg (tabletas)

Régimen de 6 dosis repartidas en 3 días como se indica a continuación:

Adultos y niños con peso corporal superior a 35 kg: Dosis inicial de 4 tabletas, seguida por 4 tabletas 8 horas después de la dosis inicial y continuar con 4 tabletas cada 12 horas (dos veces al día, en la mañana y en la noche) durante los siguientes 2 días. Total: 24 tabletas.

Niños con peso corporal entre 25 y 35 kg: Dosis inicial de 3 tabletas, seguida por 3 tabletas 8 horas después de la dosis inicial y continuar con 3 tabletas cada 12 horas (dos veces al día, en la mañana y en la noche) durante los siguientes 2 días. Total: 18 tabletas.

Niños con peso corporal entre 15 y 25 kg: Dosis inicial de 2 tabletas, seguida por 2 tabletas 8 horas después de la dosis inicial y continuar con 2 tabletas (dos veces al día, en la mañana y en la noche) durante los siguientes 2 días. Total: 12 tabletas.

Niños con peso corporal entre 5 y 15 kg: Dosis inicial de 1 tableta, seguida por 1 tableta 8 horas después de la dosis inicial y continuar con 1 tableta (dos veces al día, en la mañana y en la noche) durante los siguientes 2 días. Total: 6 tabletas.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Esquema:

Días	Dosis	Peso 5 - 15 kg	Peso 15 - 25 kg	Peso 25 - 35 kg	Peso > 35 kg
Día 1	1ra. dosis (inicio)	1 tableta	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas
	2da. dosis (8 horas después de la anterior)	1 tableta	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas
Día 2	3ra. dosis (en la mañana)	1 tableta	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas
	4ta. dosis (en la noche)	1 tableta	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas
Día 3	5ta. dosis (en la mañana)	1 tableta	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas
	6ta. dosis (en la noche)	1 tableta	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas
Número total de tabletas		6	12	18	24

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

En pacientes con problemas renales graves se recomienda un control del ECG y de la caliemia (potasio en sangre).

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

En pacientes con problemas hepáticos graves se recomienda un control del ECG y de la caliemia (potasio en sangre).

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua o leche, seguido por algún alimento o comida.

En pacientes con limitaciones o dificultad para tragar las tabletas (lactantes o niños pequeños), triturar la formulación y mezclarla con un volumen pequeño de agua o leche en un recipiente limpio (vaso o taza) y beber de inmediato. A continuación, enjuagar el recipiente con el mismo vehículo empleado para la mezcla y beber de nuevo.

Para aumentar la absorción, artemetero - lumefantrina debe administrarse con alimentos o con leche. Si el paciente no tolera el alimento, debe administrarse el medicamento, aunque la exposición sistémica puede verse reducida. En caso de vómito en la hora siguiente a la administración del medicamento deben repetir la dosis. Preferiblemente debe tomarse con alimentos o bebidas ricas en grasa como la leche. El zumo de pomelo debe tomarse con precaución.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Reacciones reportadas en niños menores de 12 años:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Esplenomegalia, anemia.

Frecuencia no conocida: Eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria y reacción bulosa).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Trastornos del sueño, mareo.
Poco frecuentes: Insomnio, somnolencia, clonos.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo.
Frecuencia no conocida: Infección de oído.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones, prolongación del intervalo QT.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos.
Frecuencia no conocida: Infección del tracto respiratorio.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómito, dolor abdominal.
Frecuentes: Nauseas, diarrea.
Frecuencia no conocida: Dispepsia, constipación, infección helmíntica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Resultados anormales de las pruebas de función hepática, hepatomegalia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción.
Poco frecuentes: Prurito, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Infección del tracto urinario, hematuria, proteinuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, pirexia, escalofríos.
Frecuencia no conocida: Influenza.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Reacciones reportadas en adultos y niños mayores de 12 años:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, esplenomegalia.

Frecuencia no conocida: Eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria y reacción bulosa).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Trastornos del sueño, cefalea, mareos.

Frecuentes: Insomnio, parestesia, clonos.

Poco frecuentes: Ataxia, hipoestesia, somnolencia.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Frecuencia no conocida: Infección de oído.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: Palpitaciones.

Frecuentes: Prolongación del intervalo QT.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, nasofaringitis.

Frecuencia no conocida: Infección del tracto respiratorio.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito, dolor abdominal.

Frecuentes: Diarrea.

Frecuencia no conocida: Dispepsia, constipación, infección helmíntica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatomegalia.

Poco frecuentes: Resultados anormales de las pruebas de función hepáticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito.

Poco frecuentes: Urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Infección del tracto urinario, hematuria, proteinuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, fatiga, pirexia, escalofríos.

Frecuencia no conocida: Influenza.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La coadministración de artemetero-lumefantrina con medicamentos que producen prolongación del intervalo QT podría incrementar, por efecto aditivo, el riesgo en tal sentido. Algunos fármacos con este potencial incluyen: antidepresivos (como citalopram, fluoxetina y los tricíclicos), antiarrítmicos clase IA (como quinidina, disopiramida y procainamida) o clase III (como amiodarona y sotalol), antihistamínicos (como astemizol), fluoroquinolonas (como ciprofloxacino), macrólidos (como eritromicina y claritromicina), antimicóticos imidazoles y triazoles (como ketoconazol y fluconazol), quinina y antipsicóticos (como haloperidol, pimozida y clorpromazina), entre otros.

Los inductores potentes de CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan -*Hypericum perforatum*-) podrían reducir las concentraciones séricas del artemetero y la lumefantrina y comprometer su eficacia terapéutica.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol) podrían aumentar los niveles plasmáticos de artemetero - lumefantrina y la posibilidad de sus efectos adversos, en especial la prolongación del intervalo QT.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Algunos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (como el efavirenz) e inhibidores de la proteasa del VIH (como ritonavir y lopinavir) exhiben patrones variables de inhibición e inducción de la CYP3A4, por lo que podrían generar reducción de los niveles séricos de artemetero - lumefantrina y, a la vez, aumentar los de lumefantrina, dando lugar con ello a un riesgo incrementado de prolongación del intervalo QT.

La lumefantrina ha demostrado *in vitro* inhibir la CYP2D6, por lo cual podría incrementar los niveles séricos y el consecuente riesgo de toxicidad de medicamentos cuyo metabolismo depende de esta isoenzima, entre los cuales se incluyen: bloqueantes beta-adrenérgicos (como metoprolol y atenolol), antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina e imipramina) y antipsicóticos (como haloperidol, fluoxetina y risperidona), entre otros.

Se ha sugerido la posibilidad de reducción de los niveles séricos y eficacia de los anticonceptivos constituidos por etinilestradiol y levonorgestrel como resultado del efecto inductor (débil) del artemetero sobre CYP3A4.

El uso de la combinación posterior a la administración de mefloquina puede causar una disminución de las concentraciones séricas de lumefantrina, presumiblemente debido a la reducción de su absorción gastrointestinal como resultado de un efecto supresor de la producción de bilis inducido por la mefloquina.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que el uso de la combinación artemetero-lumefantrina se ha asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, se recomienda evitar su empleo en pacientes:

- Con prolongación (congénita o adquirida) del intervalo QT,
- Con historia familiar de prolongación congénita del intervalo QT o muerte súbita,
- Con condiciones clínicas que prolongan el intervalo QT (como: arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente relevante o enfermedad cardíaca severa),
- Con alteraciones electrolíticas (como hipopotasemia o hipomagnesemia),
- Sometidos a tratamiento con medicamentos con ese potencial (ver Interacciones).

La combinación no ha sido evaluada en el tratamiento de la malaria severa, incluyendo casos de malaria cerebral u otras manifestaciones graves como edema cerebral o falla renal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Como los alimentos maximizan la absorción del artemetero y la lumefantrina, se debe advertir a los pacientes la importancia de acompañar la dosificación con comidas, sobre todo en aquellos con inapetencia asociada a la enfermedad. La administración del medicamento sin los alimentos puede dar lugar a recrudescencia de la infección.

El uso del producto puede provocar vértigo, mareo, fatiga y somnolencia, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Las pacientes que toman anticonceptivos orales y reciben tratamiento con artemetero-lumefantrina deben ser informadas sobre la posibilidad de una falla del anticonceptivo (ver Interacciones) a objeto de tomar las previsiones pertinentes y evitar un embarazo no deseado. Se recomienda el uso de un método de control no-hormonal alternativo durante el tratamiento y hasta 1 mes después de finalizado el mismo.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de comunicar de inmediato al médico si se presenta alguna reacción inusual durante el tratamiento, en especial manifestaciones que hagan sospechar la posibilidad de alergia o de prolongación del intervalo QT (como síncope o algún síntoma cardíaco).

Ante la posibilidad de una interacción indeseada, se debe exhortar a los pacientes a evitar el uso de medicamentos no prescritos o productos naturales durante el tratamiento sin el conocimiento y aprobación del médico tratante.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y en ancianos.

La eficacia y seguridad de la combinación en niños menores de 5 kg no ha sido establecida.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de embriotoxicidad y teratogénesis con la combinación artemetero-lumefantrina y no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el artemetero y la lumefantrina se distribuyen en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad de la combinación durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento. Debido a la prolongada vida media de la lumefantrina (3 - 6 días), se recomienda no reanudar la lactancia hasta transcurrido al menos 1 mes de la última dosis de la combinación, salvo que los beneficios de la lactancia en tales circunstancias, a criterio médico, superen los riesgos potenciales.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, Suspendase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se dispone de estudios clínicos adecuados.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede ocasionar mareo y somnolencia. Evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental. En conductores de vehículos y operadores de maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formula.

Malaria severa o complicada.

Prevención de la malaria.

Niños con peso menor de 5 kg.

Prolongación congénita del intervalo QT.

Historia familiar de prolongación congénita del intervalo QT o muerte súbita.

Condiciones clínicas que prolongan el intervalo QT (como: arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente relevante o enfermedad cardíaca severa).

Alteraciones electrolíticas (como hipopotasemia o hipomagnesemia).

Pacientes en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Pacientes en tratamiento con inductores potentes de CYP3A4 o medicamentos sustratos de CYP2D6.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han reportado casos de sobredosificación con la combinación de artemetero y lumefantrina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte (según necesidad), incluyendo vigilancia del electrocardiograma y del balance electrolítico.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Cada dosis de este producto debe ser acompañada con alimentos.

Este producto puede ocasionar mareo y somnolencia. Evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

PRECAUCIONES:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Cada dosis de este producto debe ser acompañada con alimentos.

Este producto puede ocasionar mareo y somnolencia. Evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental (conductores de vehículos y operadores de maquinaria).

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2022