

Guía para profesionales sanitarios

Eurartesim (Piperaquina tetrafosfato/artenimol)

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS).

Enero 2023

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Introducción

El objetivo de esta guía es proporcionar al médico información sobre el uso seguro de Eurartesim y ayudarle a asesorar a sus pacientes sobre el tratamiento con este medicamento. Junto a la misma se le proporcionará la *Lista de comprobación para la prescripción de Eurartesim (Piperaquina tetrafosfato/artenimol)*, que le será de utilidad antes de llevar a cabo la prescripción del producto. Recuerde que en caso de precisar información más detallada sobre el medicamento puede consultar su ficha técnica en el Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://www.aemps.gob.es/>

Acerca de Eurartesim

Eurartesim está indicado para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en adultos, adolescentes, niños y lactantes ≥ 6 meses de edad y ≥ 5 kg de peso.

Los comprimidos de Eurartesim contienen dos principios activos antipalúdicos: piperaquina tetrafosfato (PQ) y artenimol (dihidroartemisinina; DHA). La formulación cumple con las recomendaciones de la OMS, que aconsejan el tratamiento combinado de la malaria por *Plasmodium falciparum* para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia; los preparados a base de artemisinina se consideran la «norma médica estándar».

El componente DHA de Eurartesim alcanza concentraciones elevadas en los eritrocitos parasitados y muestra una rápida actividad esquizontocida debido al daño provocado por los radicales libres en los sistemas de membrana del parásito. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del principio activo PQ, aunque se cree que reproduce el mecanismo de la cloroquina, un análogo estructural muy similar. La PQ ha mostrado una buena actividad frente a cepas de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina *in vitro* y tiene una semivida prolongada (20–22 días), lo que determina un efecto antipalúdico mantenido.

Aspectos de seguridad más relevantes relacionados con la administración de Eurartesim

1. Prolongación del intervalo QTc del ECG

En los ensayos clínicos, los ECG realizados a los pacientes durante el tratamiento con Eurartesim, mostraron una prolongación del intervalo QTc. La prolongación de este intervalo puede asociarse a una mayor probabilidad de aparición de arritmias cardíacas severas, como por ejemplo, torsade de

pointes (no obstante, no se ha observado torsade de pointes durante el desarrollo clínico del medicamento).

Se ha demostrado que la prolongación del intervalo QTc se correlaciona con la concentración plasmática de piperquina que, a su vez, está correlacionada con la administración de alimentos. Por tanto, la prolongación del intervalo QTc es más significativa cuando Eurartesim se toma con alimentos. Por este motivo, Eurartesim se debe tomar entre comidas (como mínimo 3 horas antes y después de estas), sólo con agua. Consulte la sección «Cómo y cuándo tomar Eurartesim» de esta Guía para obtener información más detallada al respecto.

En comparación con los varones adultos, las mujeres y los ancianos presentan intervalos QTc más largos. Por tanto, se requiere una precaución especial con estos pacientes, ya que pueden ser más sensibles a los efectos de medicamentos que prolongan el intervalo QTc, como Eurartesim. También se recomienda especial cautela en niños pequeños cuando vomiten, ya que es probable que desarrollen alteraciones electrolíticas que puedan aumentar el efecto de prolongación del intervalo QTc de Eurartesim.

En base a todo lo expuesto, la administración de Eurartesim está contraindicada en todos aquellos pacientes que estén tomando algún medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QTc del ECG. Estos incluyen (aunque sin carácter restrictivo):

- Antiarrítmicos, como amiodarona, disopiramida, procainamida, hidroquinidina, sotalol;
- Neurolépticos (p. ej., sertindol, clorpromazina, haloperidol o pimozida) y antidepresivos;
- Antimicrobianos, incluidos los medicamentos de las siguientes clases:
 - macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina),
 - fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacino),
 - pentamidina.
- Ciertos antihistamínicos como, mizolastina;

Otros como: droperidol, domperidona, metadona, alcaloides de la vinca, trióxido de arsénico.

Monitorización del ECG:

En los pacientes que puedan presentar un mayor riesgo de desarrollar arritmias en asociación con la prolongación del intervalo QTc, se deberá obtener un ECG lo antes posible durante el tratamiento

con Eurartesim y se realizará una monitorización del ECG. También se recomienda llevar a cabo una monitorización del ECG a:

- Pacientes en tratamientos concomitantes con inhibidores del CYP3A4.
- Pacientes con ictericia y/o insuficiencia renal o hepática moderada o severa, a quienes adicionalmente se recomienda realizar una monitorización del potasio en sangre.

Adicionalmente, cuando esté clínicamente indicado, se considerará la obtención de un ECG de los pacientes antes de tomar la última de las tres dosis diarias y aproximadamente 4-6 horas después de la última dosis, ya que el riesgo de prolongación del intervalo QTc puede ser máximo durante este período.

Los intervalos QTc superiores a 500 ms se asocian con un riesgo pronunciado de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales. Por consiguiente, en los pacientes en los que se observe una prolongación de este grado se realizará una monitorización del ECG durante las 24-48 horas siguientes. Estos pacientes no recibirán otra dosis de Eurartesim y se establecerá un tratamiento antipalúdico alternativo.

2. Embarazo

La información sobre el uso de piperaquina/artenimol durante el primer trimestre del embarazo es limitada.

Según los datos obtenidos a partir de estudios realizados en animales, Eurartesim puede causar defectos congénitos graves cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo. Otros estudios sobre toxicidad reproductiva tras la administración de derivados de artemisinina (como el artenimol) en animales gestantes (ratas, conejos) han mostrado su potencial teratógeno, con un aumento del riesgo al principio de la gestación. La piperaquina no resultó teratógena en ratas ni en conejos.

Sobre el uso de piperaquina/artenimol durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, una gran cantidad de datos (más de 3000 resultados expuestos) indican ausencia de toxicidad en el feto, y tampoco se observa retraso del desarrollo neonatal tras la exposición intrauterina o a través de la leche materna.

Según lo expuesto, se concluye que:

- Eurartesim no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo en situaciones en las que se disponga de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.
- Se puede utilizar este tratamiento durante el segundo o tercer trimestre, si se considera que Eurartesim es más adecuado que otra alternativa de tratamiento combinado a base de artemisinina con los que se tiene una experiencia más amplia (o sulfadoxina-pirimetamina).

3. Interacciones farmacológicas

Tal y como ya ha sido expuesto, la administración de Eurartesim está contraindicado en pacientes que ya estén en tratamiento con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc debido al riesgo de efectos aditivos. Asimismo, la interacción de Eurartesim con las enzimas del citocromo P450, supone que la administración de este medicamento puede afectar, o verse afectado, por otros medicamentos que también sean sustratos y/o inhibidores de estas enzimas, como se detalla a continuación:

- **Efecto de Eurartesim sobre fármacos concomitantes**
 - **CYP 3A4:** La PQ se metaboliza mayoritariamente a través de la enzima CYP3A4. Al ser un inhibidor de esta, la administración de Eurartesim puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos que sean sus sustratos, como las estatinas, aumentando así el riesgo de su toxicidad. Se recomienda especial cautela cuando se administre Eurartesim conjuntamente con fármacos con estrecho margen terapéutico, como la ciclosporina o antirretrovirales.
 - **CYP2C19:** La PQ se metaboliza en menor grado por la acción del CYP2C19 y también es un inhibidor de esta enzima. Otros sustratos de esta enzima, como el omeprazol, pueden reducir su tasa metabólica debido a Eurartesim, con el consiguiente aumento de su concentración plasmática y toxicidad.
 - **CYP2E1:** La PQ es capaz de aumentar la tasa metabólica de los sustratos de CYP2E1, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de sustratos como el paracetamol y los gases anestésicos enflurano, halotano e isoflurano. La consecuencia principal de esta interacción puede ser una reducción de la eficacia de los productos administrados conjuntamente.

- **CYP1A2:** La administración de DHA puede producir una ligera disminución de la actividad de CYP1A2. Por tanto, se recomienda cautela cuando se administre Eurartesim de forma concomitante con medicamentos metabolizados por esta enzima que tengan un estrecho margen terapéutico, como la teofilina. Es poco probable que los efectos persistan más de 24 horas después de la última toma de DHA.
- **Efecto de fármacos concomitantes sobre Eurartesim**
 - El tratamiento concomitante con fármacos que inhiben el CYP3A4 puede producir un aumento notable de las concentraciones plasmáticas de PQ, con el consiguiente incremento del riesgo de la prolongación del intervalo QTc. Por tanto, se requiere una precaución especial si Eurartesim se administra a pacientes en tratamiento con fármacos que se metabolizan a través de dicha enzima, como la nefazodona, el verapamilo y algunos inhibidores de la proteasa (p. ej., atazanavir, indinavir, ritonavir). En los casos en los que se produzca la administración concomitante de estos tratamientos, se aconseja una monitorización cautelosa del ECG del paciente, para vigilar más estrechamente la posible prolongación del intervalo QTc.
 - Es probable que los típicos medicamentos que son inductores enzimáticos, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan, produzcan una reducción de las concentraciones de los dos principios activos de este fármaco, por lo que no se recomienda el tratamiento concomitante con estos medicamentos.

Todas estas posibles interacciones deben tenerse en cuenta durante el tratamiento con Eurartesim y, debido a la prolongada semivida de la PQ, hasta 3 meses después de este.

Consulte la “Lista de comprobación para la prescripción de Eurartesim (Piperaquina tetrafosfato/artenimol)”, en donde se especifican los medicamentos concomitantes contraindicados. Deberá revisar esta lista en presencia del paciente.

4. *Anemia hemolítica tardía*

Existen datos que sugieren la posibilidad de que el tratamiento combinado a base de artemisinina (TCA) oral, incluyendo aquel con Eurartesim, pueda aumentar la aparición de anemia hemolítica tardía tras este. Este tipo de anemia se ha visto con anterioridad asociado a casos de malaria severa

tras el uso de artesunato por vía intravenosa (incluso hasta un mes después del uso de este fármaco), sin embargo, los datos disponibles para los TCA orales no son tan claros en casos de malaria no complicada. De hecho, aún no pueden descartarse otros factores de confusión en la aparición de este evento tras la TCA oral, y en particular de Eurartesim.

Entre los factores de riesgo pueden incluirse el tratamiento previo con artesunato por vía i.v., los niveles de hemólisis previos al tratamiento, así como la importancia de la sintomatología de la malaria previa al tratamiento (presencia de anemia moderada o severa, especialmente de parasitemia elevada), inmunidad baja, corta edad y otras condiciones como enfermedades inmunitarias. Hay que considerar todos ellos como posibles factores predisponentes y desencadenantes de la aparición de una anemia hemolítica tardía clínicamente relevante.

En consecuencia, se aconsejará a los pacientes y a sus cuidadores que estén atentos a la aparición de signos y síntomas de anemia hemolítica tras el tratamiento con Eurartesim como: palidez, ictericia, orina de color oscuro, fiebre, cansancio, dificultad para respirar, mareo o confusión; en especial si estos aparecen al menos una semana, o más, después del final del tratamiento.

Qué pacientes no deben recibir tratamiento con Eurartesim

Eurartesim está contraindicado para el tratamiento de la malaria severa (según la definición de la OMS) causada por *Plasmodium falciparum* y no debe utilizarse para los casos de malaria por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*.

Eurartesim también se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc del ECG.
- Prolongación congénita del intervalo QTc conocida o cualquier afección clínica que se sabe que prolongue dicho intervalo.
- Antecedentes personales de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante.
- Afección cardíaca predisponente de arritmia como por ejemplo hipertensión severa, hipertrofia ventricular izquierda (incluyendo miocardiopatía hipertrófica) o insuficiencia cardíaca congestiva acompañada de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

- Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.
- Toma de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (la lista de estos medicamentos ya ha quedado expuesta en el apartado anterior).

Se recomienda cautela cuando se administre Eurartesim a pacientes ≥ 65 años y/o con insuficiencia hepática/renal moderada o severa, ya que estos grupos no se han estudiado en ensayos clínicos de este fármaco.

Eurartesim no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo en situaciones en las que se disponga de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.

Posología

Eurartesim debe tomarse durante 3 días consecutivos, con un total de tres dosis que se tomarán a la misma hora cada día. La dosis se basará en el peso corporal del paciente, tal y como se muestra en la tabla siguiente.

No debe administrarse un segundo ciclo de Eurartesim en los 2 meses posteriores al primer ciclo y no pueden administrarse más de dos ciclos en un período de 12 meses.

Peso corporal (kg)	Dosis diarias (mg)		Concentración del comprimido y número de comprimidos por dosis
	PQP	DHA	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg/20 mg *
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg/20 mg *
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg/40 mg
De 24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg/40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg/40 mg
>75	1.280	160	4 comprimidos de 320 mg/40 mg

* Eurartesim 160 mg/20 mg no está comercializado en España.

Cómo y cuándo se debe tomar Eurartesim

Es importante que explique a sus pacientes cuándo y cómo deben tomar los comprimidos de este medicamento. Puesto que la absorción de PQ aumenta con la presencia de alimentos, es necesario que les advierta sobre el hecho de que los comprimidos de Eurartesim se deben tomar por vía oral **solamente con agua (con ningún otro líquido) y con el estómago vacío**, por lo que:

- Cada dosis se debe tomar como mínimo 3 horas después de la última ingesta de alimentos.
- No se deben tomar alimentos durante las 3 horas siguientes a cada toma de dosis.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos podrán machacarlos y mezclarlos con agua. La mezcla se tomará inmediatamente después de su preparación.

Si un paciente vomita en los 30 minutos siguientes a la toma de Eurartesim, deberá volver a tomar la dosis completa del medicamento. Si, por el contrario, vomita una vez transcurridos 30-60 minutos, deberá tomar únicamente la mitad de la dosis. No se intentará repetir la administración más de una vez. Si vomita la segunda dosis, se administrará un tratamiento antipalúdico alternativo.

Si se omite una dosis, esta deberá tomarse en cuanto el paciente se acuerde de ello, durante ese mismo día. Si el paciente olvida tomarla el mismo día, deberá tomar la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente y continuar después con la pauta posológica recomendada hasta completar el ciclo completo de tratamiento. Es importante que explique a sus pacientes, que no deben tomar dos dosis durante un mismo día para compensar una dosis omitida.

Indique al paciente que en el prospecto se incluye información sobre cómo tomar Eurartesim.

Asesoramiento a su paciente

- Antes de prescribir este medicamento, asegúrese de que su paciente comprende los riesgos asociados a la administración del mismo. Además: Explíquelo el modo correcto en el que debe tomar los comprimidos, haciendo especial hincapié en el hecho de que tiene que hacerlo con el estómago vacío y utilizando solo agua.
- Facilítele instrucciones sobre la manera correcta y la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a este tratamiento, fundamentalmente la prolongación del intervalo QTc del ECG.
- Si la paciente es una mujer en edad fértil, explíquelo la importancia de evitar el embarazo durante este tratamiento y hasta tres meses después de su finalización. Por lo tanto, es necesario que asesore a todos sus pacientes, sobre los métodos anticonceptivos que estos deberán utilizar.
- Entréguele el prospecto del medicamento que se le ha facilitado junto a esta Guía.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>