

Farmanguinhos
artesunato + mefloquina

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Comprimidos revestidos

25 + 50mg

100 + 200mg



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos artesunato + mefloquina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de artesunato + mefloquina (25 + 50) mg ou (100 + 200) mg em cartelas contendo 3 ou 6 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

artesunato 25 mg
cloridrato de mefloquina 55 mg (correspondente a 50 mg de mefloquina base)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, opadry white (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80), corante azul laca FDC 2 e álcool etílico 96 GL.

artesunato 100 mg
cloridrato de mefloquina 220 mg (correspondente a 200 mg de mefloquina base)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, opadry white (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80), corante azul laca FDC 2 e álcool etílico 96 GL.

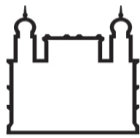
II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Farmanguinhos artesunato + mefloquina é indicado para o tratamento de malária aguda, sem complicações, causada pelo *Plasmodium falciparum*. É indicada para casos de monoinfecção por *P. falciparum*, assim como para infecções mistas por *Plasmodium vivax* (com tratamento subsequente de suas formas hipnozoitas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A combinação de artesunato e mefloquina é o regime de escolha atual em vários países do mundo. Há um crescente volume de informações sobre esta combinação em estudos na América Latina. Estudos realizados no Peru em 2000 apresentaram excelentes resultados de eficácia e boa tolerabilidade; um estudo repetido na mesma área demonstrou resultados consistentes após anos de implantação deste regime de tratamento. Um programa de farmacovigilância em andamento no Peru desde novembro de 2003



confirmou um bom perfil de tolerabilidade da combinação. Estudos clínicos em diferentes áreas de vigilância epidemiológica na Venezuela apresentaram índices de cura de 100%.

Como parte do desenvolvimento clínico dos comprimidos de Farmanguinhos artesunato + mefloquina, foi realizado um estudo aberto, randomizado, comparando a co-formulação com o esquema de referência de artesunato e mefloquina (em comprimidos separados) para o tratamento de malária não complicada por *P. falciparum* em uma área de resistência a multi-medicamentos, na fronteira da Tailândia e Mianmar. Um total de 500 pacientes foi randomizado. Não houve diferenças significativas entre os regimes de tratamento nos índices de cura ajustados por PCR no Dia 63 (comprimidos de Farmanguinhos artesunato + mefloquina: 88.7%; combinação de artesunato e mefloquina em separado: 88.8%; $p = 0.9697$). A probabilidade de parasitas livres remanescentes no Dia 63 foi também analisada pelo método de Kaplan-Meier; não foram observadas diferenças significativas entre os regimes de tratamento ($p = 0.6112$). A diferença na proporção de pacientes com febre após o início do tratamento foi também comparada; nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre a co-formulação e a combinação de artesunato e mefloquina. Em análise dos dados do estudo publicados por Ashley et al. os índices de cura ajustadas por PCR no dia 63 dias foram de 91.9% (95% IC 88.2–95.6) no grupo recebendo o comprimido de Farmanguinhos artesunato + mefloquina e de 89.2% (85.0–93.4) no grupo tratado com combinação de artesunato e mefloquina em separado ($P = 0.3$).

Apesar dos critérios de inclusão deste estudo permitirem o recrutamento de pacientes com mais de 6 meses de idade, poucos pacientes com menos de 1 ano de idade foram incluídos (2 pacientes tratados com a co-formulação e 1 paciente com a combinação livre). Um total de 45 pacientes na faixa etária de 1.1 a 6 anos de idade foi incluído neste estudo (27 pacientes tratados com a co-formulação e 18 pacientes tratados com os medicamentos em separado). Um total de 35 pacientes com peso > 60 kg foi incluído neste ensaio (19 tratados com a co-formulação e 16 pacientes tratados com combinação em separado). Não houve diferença no padrão de resposta parasitológica nas diferentes categorias de idade e peso (embora os números sejam pequenos para tratamento estatístico).

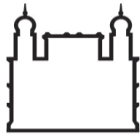
Um estudo adicional, com desenho aberto e randomizado, avaliou a segurança, eficácia e perfil de farmacocinética dos comprimidos Farmanguinhos artesunato + mefloquina e o esquema de referência de artesunato e mefloquina administrados como medicamentos em separado no tratamento de malária aguda não complicada por *P. falciparum* na Tailândia. Um total de 50 pacientes adultos com malária por *P. falciparum* foram recrutados e randomizados a um dos dois grupos de tratamento (25 pacientes por grupo). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos tratados com a co-formulação e medicamentos separados com relação aos índices de cura parasitológica no 28º dia, a proporção de pacientes com parasitemia e febre e proporção de pacientes com gametócitos em cada visita.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O artesunato é um derivado da artemisinina. Os derivados da artemisinina são os medicamentos mais ativos contra a malária atualmente disponíveis. Elas agem rapidamente e obtêm redução de índices de parasitas de 10^4 - 10^5 por ciclo de vida assexuada.

O artesunato e seu principal metabólito, a di-hidroartemisinina, são tóxicos aos parasitas de malária em concentrações nanomolares. O medicamento é absorvido prioritariamente por hemácias infectadas por



parasitas, o que determina sua ação seletiva contra a malária. Esta absorção por hemácias infectadas é rápida e saturável, e, ao menos em parte, dependente de energia metabólica. *In vitro*, o artesunato demonstrou ampla especificidade, agindo em todos os estágios assexuados do *P. falciparum*: anéis, trofozoítas, esquizontes e formas jovens, mas não em gametócitos maduros.

A atividade das artemisininas é relacionada ao farmacóforo trioxano, no entanto, seu mecanismo de ação preciso em hemácias parasitadas não foi inteiramente elucidado. Experimentos recentes sugerem que a artemisinina é ativada inicialmente por ferro parasitário, resultando em inibição da Ca(2+)-ATPase (SERCA) PfATP6, existente no exterior do retículo sarco-endoplasmático do parasita.

A mefloquina é um agente antimalárico com atividade esquizonticida altamente ativa, mas não gametocida. É ativa contra *P. falciparum* resistentes a cloroquina.

O mecanismo de ação exato da mefloquina não é claro. Esta possui, no entanto, uma alta afinidade por membranas eritrocitárias, com atividade relacionada presumivelmente a sua interferência na polimerização de heme.

Para o tratamento de malária *P. falciparum* resistente, a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso de um medicamento antimalárico convencional, como a mefloquina, com um derivado da artemisinina, como o artesunato. Ao combinar os medicamentos com diferentes modos de ação entre os quais um análogo da artemisinina, a eficácia melhora, o número de gametócitos se reduz, favorecendo uma possível redução na transmissão da malária, e o desenvolvimento de resistência ao medicamento pode ser adiado. Entre janeiro de 1992 e junho de 2005, 18 estudos clínicos foram realizados na fronteira Tailândia-Mianmar avaliando-se a segurança e eficácia das várias dosagens de mefloquina em combinação com um derivado da artemisinina (artesunato ou artemether) durante um dia ou mais, frequentemente durante três dias, no tratamento de malária *P. falciparum* sem complicações. Esta vasta experiência com a combinação de artesunato e mefloquina no tratamento da malária *P. falciparum* multi-resistente nas áreas de baixa transmissão da Tailândia Ocidental demonstrou índices altos de cura (>95%) mantidos durante mais de 10 anos, com redução dos níveis de transmissão e sensibilidade *in vitro* de mefloquina aumentada.

Farmacocinética

O artesunato administrado via oral é rapidamente metabolizado por esterases plasmáticas e intestinais no metabólito ativo, diidroartemisinina (DHA). Artesunato e DHA são absorvidos rapidamente no trato gastrointestinal. Sua biodisponibilidade é alta. A ligação protéica, principalmente à albumina, é relatada como sendo de 43% para DHA e 59% para artesunato. A DHA é excretada principalmente pela urina, com menos de 1% de artesunato não-modificado presente na urina e fezes.

A mefloquina é absorvida no trato gastrointestinal, sendo ampla e rapidamente distribuída através do corpo. Os tempos médios para concentração máxima variam de 6 a 24 horas. Os níveis plasmáticos são mais elevados em pacientes com malária do que em indivíduos saudáveis. A mefloquina está em 98% ligada às proteínas plasmáticas e é parcialmente metabolizada no fígado em carboxi-mefloquina e vários outros metabólitos. A mefloquina tem uma meia-vida longa de 15- 33 dias. A eliminação ocorre principalmente pelas fezes, mas mefloquina não-modificada (9%) é também encontrada na urina.

Um estudo farmacocinético de desenho cruzado em duas etapas com 24 voluntários normais foi realizado para avaliar a biodisponibilidade da co-formulação e combinação livre de artesunato e mefloquina. A tabela abaixo resume os parâmetros farmacocinéticos principais.



Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos

Parâmetro farmacocinético	AS (n=23)	DHA (n=24)	MQ (n=24)
C _{max} (ng/ml) (média geométrica)	124.7	630.6	687.14
ASC _{0-t} (ng hr/ml) (média geométrica)	105.21	1570.95	3.04E+05
C _{max} normalizado (ng/ml) (média geométrica)	34.42	-	94.53
ASC _{0-t} normalizado (ng/ml) (média geométrica)	29.03	-	4.183E+04
T _{max} (h) (média)	0.61	1.43	37.04

AS=Artesunato; DHA=Dihidroartemisinina; MQ=Mefloquina

A biodisponibilidade de AS/DHA foi semelhante em termos de velocidade e extensão da absorção após administração da co-formulação Farmanguinhos artesunato + mefloquina e da combinação de medicamentos em separado. A velocidade de absorção de mefloquina demonstrou-se mais lenta com a co-formulação, no entanto o total de exposição plasmática de mefloquina foi comparável.

Dados de Segurança Pré-clínica

Abundantes informações são disponíveis a respeito do uso clínico desta associação e estudos pré-clínicos dos compostos individuais. No curso do desenvolvimento desta co-formulação, no entanto, novos ensaios com 5 dias de administração em doses repetidas em cães e ratos foram realizados.

Nos estudos de dose repetida em ratos, demonstrou-se uma redução da ingesta alimentar, diminuição de peso corporal e diarreia. Em um dos estudos em ratos, foi observada degeneração hepática vacuolar e hemotoxicidade. Mortalidade isolada foi observada nos estudos com doses repetidas em ratos. Causa(s) de morte não foram totalmente explicadas, no entanto nenhum padrão claro de mortalidade foi observado.

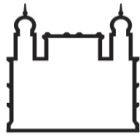
Os dados compilados nos estudos toxicológicos em cães não demonstraram nenhum achado notável: apenas, e principalmente, vômitos e diarreia.

Genotoxicidade

Compostos individuais já haviam sido qualificados anteriormente com realização de testes de genotoxicidade. Não obstante, um conjunto completo de estudos foi realizado para artesunato e mefloquina administrados isoladamente e em combinação.

Nos testes Ames, na primeira experiência com TA98 com ausência de S9, a combinação de artesunato-mefloquina apresentou resultados positivos de mutagenicidade. Em dois experimentos subsequentes, os resultados foram negativos.

Testes de aberrações cromossômicas apresentaram resultados negativos. Um efeito dose-resposta não foi registrado. Nas condições do estudo, a mefloquina isolada ou em combinação demonstrou aumento de aberrações cromossômicas na dose máxima administrada. Foi estabelecida uma margem de segurança satisfatória.



Avaliação de carcinogenicidade com a administração da mefloquina durante 2 anos em ratos e camundongos não demonstrou aumento no número de tumores nos animais.

Estudos de Reprodução

Não foram realizados estudos de reprotoxicidade com a associação de artesunato e mefloquina. O artesunato é embriotóxico em ratos, coelhos e macacos, não existindo margem de segurança estabelecida para absorção fetal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Farmanguinhos artesunato + mefloquina não é recomendado para tratamento em crianças com menos de 6 meses de idade e/ou pesando menos que 5kg (veja **POSOLOGIA**).

A malária *falciparum* é uma doença grave, principalmente em viajantes, gestantes, crianças e naqueles com pouca ou nenhuma imunidade. Em caso de risco de morte do paciente, se existirem alternativas limitadas de medicamentos eficazes contra a malária, Farmanguinhos artesunato + mefloquina deve ser considerado como opção terapêutica mesmo na presença de contraindicações.

Farmanguinhos artesunato + mefloquina não deve ser administrado a pacientes com:

- Histórico de terapia recente com halofantrina;
- Histórico de doença psiquiátrica (depressão, distúrbio afetivo bipolar, neurose de ansiedade grave) – a mefloquina pode precipitar ou exacerbar esses distúrbios;
- Epilepsia - mefloquina pode aumentar o risco de convulsões;
- Hipersensibilidade conhecida à mefloquina, ou compostos relacionados tais como a quinina;
- Hipersensibilidade conhecida ao artesunato e outras artemisininas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade e/ou pesando menos que 5kg.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes no primeiro trimestre de gravidez.

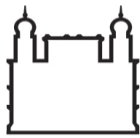
5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avisos especiais e Precauções de uso:

Indivíduos que utilizem Farmanguinhos artesunato + mefloquina para o tratamento de malária devem receber o tratamento completo, assegurando-se a repetição de doses em caso de vômito.

Dados sobre efeitos eletrocardiográficos de Farmanguinhos artesunato + mefloquina são limitados. Em um estudo de Farmanguinhos artesunato + mefloquina em pessoas saudáveis, não houve prolongamento significativo ou encurtamento nos valores médios QT e QTc. Anormalidades morfológicas insignificantes como ritmo atrial ectópico, intervalo PR curto e alterações não específicas de ondas T foram notados após o tratamento. Em um estudo em pacientes com malária, houve um aumento no intervalo QTc atribuído à redução no ritmo cardíaco em paralelo a diminuição da febre.

O tratamento e profilaxia com mefloquina foram associados, em raras instâncias, a distúrbios de condução cardíaca clinicamente significativos. Deve haver cautela ao usar Farmanguinhos artesunato + mefloquina em pacientes com alteração de condução cardíaca subjacente e distúrbios arrítmicos conhecidos.



Farmanguinhos artesunato + mefloquina não deve ser administrado a pacientes epiléticos. No entanto, se não houver outra escolha, profissionais de saúde devem estar cientes de que a mefloquina reduz os níveis plasmáticos de anticonvulsivantes.

Efeito na capacidade de dirigir e operação de máquinas

Pelo fato da mefloquina ter causado tonteira e grave vertigem, pacientes que apresentem estes eventos adversos durante o tratamento ou em que tais eventos persistam após o tratamento com Farmanguinhos artesunato + mefloquina não devem dirigir, operar máquinas ou realizar tarefas que exijam um alto grau de destreza psicomotora e/ou manual.

Uso durante a gravidez (Categoria de risco D): este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mulheres grávidas com malária sintomática aguda formam um grupo de alto risco e devem receber medicamentos antimalária eficazes. A malária na gravidez está associada com baixo peso ao nascimento, anemia aumentada e, em áreas de baixa transmissão, a um maior risco de malária grave com consequente aumento da mortalidade materna e fetal.

Nos últimos anos, houve um aumento da experiência com o uso de derivados da artemisinina em gestações no segundo e terceiro trimestres (mais de 1000 gestações bem documentadas). Nestes estudos, não foram documentados efeitos adversos para mãe ou feto. De acordo com as diretrizes de tratamento da Organização Mundial da Saúde 2010, a avaliação atual de benefícios do tratamento comparada aos riscos potenciais sugere que os derivados da artemisinina devem ser usados no segundo e no terceiro trimestres de gravidez, mas **NÃO** devem ser usados no primeiro trimestre até que mais informações se tornem disponíveis. A mefloquina foi associada com um risco aumentado de natimortos em amplos estudos retrospectivos observacionais na Tailândia, mas não em estudos em Malawi.

É importante ressaltar, no entanto, que o tratamento antimalárico efetivo não deve ser adiado em mulheres grávidas.

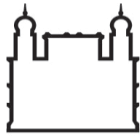
Uso durante a lactação: como a mefloquina está presente no leite materno, Farmanguinhos artesunato + mefloquina **não deve ser administrado a mães no curso do aleitamento ou a amamentação deve ser interrompida durante o período de tratamento.** Relatos isolados na Tailândia sugerem que crianças amamentadas por mães tratadas com mefloquina não sofreram de forma adversa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi conduzido com Farmanguinhos artesunato + mefloquina.

Alimentos

Não há dados clínicos em pacientes sobre o efeito de alimentos na ação da mefloquina quando administrada em combinação com o artesunato. Embora haja um aumento significativo na ASC de mefloquina com alimentos em voluntários saudáveis, esse efeito é menos evidente em pacientes.



Medicamentos Antimaláricos

Farmanguinhos artesunato + mefloquina não deve ser administrado juntamente com a halofantrina, pois é observado prolongamento fatal do intervalo QT com tratamento de halofantrina potenciado pela terapia concomitante de mefloquina para malária *falciparum*.

Farmanguinhos artesunato + mefloquina pode ser dado três semanas após a halofantrina, para permitir tempo suficiente para eliminação da halofantrina. Se halofantrina for prescrita para pacientes que tenham recentemente recebido Farmanguinhos artesunato + mefloquina, é sugerido um intervalo de três meses.

Coadministração de mefloquina e quinino produz um aumento modesto do intervalo QTc em pacientes e voluntários. Nestes últimos, o intervalo QTc não aumentou significativamente após administração de quinino ou mefloquina de forma isolada. A importância destes dados não é clara e não existem provas de interação clínica adversa relevante entre esses compostos.

Uso concomitante de mefloquina com a cloroquina ou quinino pode aumentar o risco de convulsões, existindo a possibilidade deste risco aumentado também se aplicar a associação Farmanguinhos artesunato + mefloquina.

Não há evidências de uma interação clinicamente significativa entre artesunato, mefloquina e arteméter-lumefantrina. Efeitos cardíacos adversos são improváveis com a coadministração de arteméter-lumefantrina e Farmanguinhos artesunato + mefloquina.

Anti-hipertensivos e Antiarrítmicos

Vários medicamentos de uso em patologias cardíacas (por exemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, disopirâmida) são conhecidos por prolongar o intervalo QTc. Existe a possibilidade teórica que este prolongamento possa ser aumentado pelo uso concomitante de Farmanguinhos artesunato + mefloquina.

O tratamento antimalárico com vários tipos de medicamentos, entre os quais Farmanguinhos artesunato + mefloquina, resulta em uma lentificação da frequência cardíaca relacionada à resolução do processo febril. Pacientes que estejam tomando drogas que reduzem a frequência cardíaca, por exemplo, digoxina, β-bloqueadores, verapamil, diltiazem, ivabradina podem ter uma resposta cardiovascular enfraquecida e um pulso basal mais lento comparado a indivíduos normais após a cura da malária.

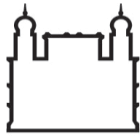
Outros medicamentos que produzem prolongamento QTc

Vários medicamentos estão associados com o prolongamento de QTc, por exemplo, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, haloperidol, pimozida, terfenadina, astemizol, moxifloxacina, cisaprida, e metoclopramida. Há uma possibilidade teórica de que o prolongamento de QTc possa ser aumentado com o uso concomitante de Farmanguinhos artesunato + mefloquina.

Agentes antimicrobianos (exceto os antimaláricos)

Concentrações de mefloquina são aumentadas com a coadministração de ampicilina e tetraciclina. As concentrações de mefloquina são reduzidas com o uso concomitante com rifampicina.

Há um relato isolado de risco aumentado de arritmia ventricular com o uso concomitante de mefloquina e uma nova quinolona, moxifloxacina. A moxifloxacina é conhecida por prolongar o intervalo QTc tanto em modelos clínicos como pré-clínicos. Existe uma possibilidade teórica de um prolongamento do intervalo de QTc e arritmias cardíacas com a coadministração de moxifloxacina e Farmanguinhos artesunato + mefloquina.



Anticonvulsivantes

Farmanguinhos artesunato + mefloquina não deve ser administrado a pacientes epiléticos. No entanto, se não houver outra escolha, profissionais de saúde devem estar cientes de que a mefloquina reduz os níveis plasmáticos de anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproílico). Ajuste de dose do tratamento anticonvulsivo pode ser necessário com a administração de comprimidos de Farmanguinhos artesunato + mefloquina.

Vacinas

A mefloquina pode causar atenuação da vacina oral de febre tifóide (Ty21). Especialistas recomendam a conclusão do curso de vacinação para febre tifóide antes de iniciar a profilaxia com a mefloquina, com intervalos de tempo variando em um máximo de uma semana. Profissionais de saúde não devem atrasar o início de tratamento por malária *falciparum* com Farmanguinhos artesunato + mefloquina mesmo se o curso da vacina oral de febre tifóide não tenha sido terminado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos artesunato + mefloquina deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e umidade.

Válido por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Os comprimidos revestidos de Farmanguinhos artesunato + mefloquina são circulares, azuis, biconvexos e lisos de 6 mm (25 mg + 50 mg) e 10 mm (100 mg + 200 mg) de diâmetro.

Características Organolépticas

Os comprimidos não possuem sabor ou odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

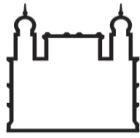
Você deve tomar os comprimidos Farmanguinhos artesunato + mefloquina inteiros, por via oral, com um pouco de líquido.

No caso de crianças que não sejam capazes de engolir comprimidos, este(s) deve(m) ser dissolvido(s) em uma colher de sopa com água para administração.

Posologia

Dose recomendada

A dose de Farmanguinhos artesunato + mefloquina se baseia em quatro categorias de peso-idade (Tabela 2). Para uma determinada categoria de dose, a dose efetiva mg/kg dada, será a melhor aproximação da



dose-alvo de cada medicamento (4 mg/kg para artesunato e 8 mg/kg para mefloquina, correspondendo à dose total de 12 mg/kg e 24 mg/kg, respectivamente).

Tabela 2. Dose recomendada de artesunato e mefloquina para um tratamento de 3 dias, de acordo com quatro categorias de peso e idade:

Peso (Kg)	Idade	Dose recomendada por 3 dias
5 a 8 kg	6 - 11 meses	1 comprimido de (25+50) mg em dose única diária
9 a 17 kg	1 - 5 anos	2 comprimidos de (25+50) mg em dose única diária
18 a 29 kg	6 - 11 anos	1 comprimido de (100+200) mg em dose única diária
≥ 30 kg	12 anos ou mais	2 comprimidos de (100+200) mg em dose única diária

No caso de haver possibilidade de pesar o paciente (adulto ou criança), a dose calculada por peso deve ser utilizada.

Farmanguinhos artesunato + mefloquina (25+50 mg) não é recomendado para tratamento em crianças com menos de 6 meses de idade e/ou pesando menos que 5kg. Em pacientes nos extremos de peso para suas faixas etárias (em caso de desnutrição ou obesidade), a dose deve ser ajustada com base no peso do paciente.

Em pacientes adultos pesando mais de 70 kg, deve ser prescrito a dose de três comprimidos de maior potência diariamente por três dias e aconselhar ao paciente a retornar se não houver melhora clínica dentro das primeiras 48 a 72 horas.

No curso de um tratamento completo, se não houver melhora dentro de 48–72 horas o paciente deve ser reavaliado.

Se ocorrer vômito dentro de 30 minutos da administração do medicamento, uma dose completa de Farmanguinhos artesunato + mefloquina deve ser administrada. Em caso de vômito ocorrido entre 30 min e 1 hora da tomada, meia dose de Farmanguinhos artesunato + mefloquina deve ser administrada.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

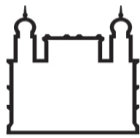
USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Embora os dados disponíveis sejam limitados, nenhum ajuste à dose adulta é recomendado para pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal e pacientes com insuficiência hepática moderada ou leve.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos da co-formulação de Farmanguinhos artesunato + mefloquina, foram observados eventos adversos em cerca de 50% dos pacientes tratados. Estes eventos geralmente ocorrem dentro dos primeiros 28 dias após início do tratamento e foram relatados como leves e relativamente breves em duração. Os eventos adversos mais frequentemente relatados ocorreram nas categorias de “Distúrbios do Sistema Nervoso” e “Distúrbios Gastrointestinais”. Os eventos adversos mais comumente relatados são: tonteira, distúrbio do sono e vômitos, relatados em >10% dos pacientes (veja Tabela 3).

Uma análise sistemática de tolerabilidade envolvendo 5277 pacientes recrutados em 18 ensaios clínicos com diferentes regimes de associação de artesunato e mefloquina demonstrou que estes medicamentos são relativamente bem tolerados. Os eventos adversos mais frequentes, alguns dos quais são comuns à doença em si, foram neurológicos (tonteira, distúrbios do sono, cefaleia) e gastrointestinais (vômito, náusea, anorexia, diarreia). Combinações usando doses divididas de mefloquina reduzem o risco de



vômito precoce em 30%, náusea em 50%, dor abdominal em 52% e fraqueza em 48% comparado a esquemas de tratamento usando uma dose única de mefloquina. Em geral, o esquema de tratamento com mefloquina em uma dose diária similar à da co-formulação artesunato-mefloquina apresentou o melhor perfil de segurança, com uma densidade-incidência de eventos adversos em 28 dias reduzida em comparação a outras combinações de artesunato-mefloquina. A incidência de reações neuropsiquiátricas graves nesta análise foi estimada em 2 por 1000.

Na literatura médica, outros eventos adversos relatados com artesunato em combinações com mefloquina, incluem fraqueza, urticária/erupção cutânea, calafrios, tremor, confusão e parestesias. Graves eventos adversos neuropsiquiátricos (depressão, surtos maníacos e psicose aguda) e hemoglobinúria foram relatados raramente.

Tabela 3: *Eventos adversos em estudos clínicos*

Distúrbios gastrintestinais	
Muito frequente	Vômito
Frequente	Náusea, dor abdominal, diarreia
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito frequente	Tonteira
Frequente	Dor de cabeça / cefaleia
Distúrbios psiquiátricos	
Muito frequente	Distúrbio do sono
Infrequente	Alucinação (visual)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Frequente	Anorexia
Distúrbios gerais e condições de local de administração	
Frequente	Fadiga
Distúrbios cardíacos	
Frequente	Palpitações
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	
Frequente	Mialgia, artralgia
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Frequente	Diminuição da audição
Infecções e infestações	
Frequente	Recrudescência de malária
Distúrbios hepatobiliares	
Frequente	Hiperbilirrubinemia
Infrequente	Hepatite
Distúrbios oculares	
Infrequente	Visão turva, perturbação visual
Distúrbios de pele e subcutâneos	
Infrequente	Prurido



Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, os sintomas descritos em **REAÇÕES ADVERSAS** podem ser mais pronunciados e sintomas cardíacos, hepáticos e neurológicos foram relatados. Pacientes devem ser monitorados por eletrocardiograma e observados quanto a sintomas neuropsiquiátricos por ao menos 24 horas. Suporte deve ser fornecido, conforme indicação clínica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0124

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ:33.781.055/0001-35

Fabricado por:

Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos
Av. Comandante Guarany, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ
Indústria Brasileira



SAC: 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO





Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítems de bula	Apresentações relacionadas	
31/01/2014	0175365/14-7	10458 – Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	-----	-----	31/01/2014	-----	(25 + 50) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (25 + 50) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3	
18/06/2015	-----	10451 - Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0175365/14-7	10458 – Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2015	Item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Instruções de uso	(25 + 50) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (25 + 50) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3	
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/03/2017	-----	10451 - Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2015	0539707/15-3	10451 - Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <i>Posologia</i> <i>Dose recomendada</i> 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR <i>Posologia</i> <i>Dose recomendada</i>	VP/VPS	(25 + 50) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (25 + 50) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3
24/01/2018	-----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração	27/03/2017	0488383177	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração	27/03/2017	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	(25 + 50) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (25 + 50) MG



		de Texto de Bula – RDC 60/12			de Texto de Bula – RDC 60/12				COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3
20/04/2021	-----	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2018	0058460/18-6	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2018	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	(25 + 50) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (25 + 50) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3 (100 + 200) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3