



La dihidroartemisinina o arteminol es el metabolito activo de todos los compuestos de artemisinina (artemisinina, artesunato, arteméter, etc.). El mecanismo de acción propuesto de la artemisinina implica la escisión de los puentes de endoperóxido por hierro, produciendo radicales libres que dañan las macromoléculas biológicas causando estrés oxidativo en las células del parásito.

USO CLÍNICO

La dihidroartemisinina, en combinación con el tetrafosfato de piperquina, está indicada en el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en adolescentes, niños y lactantes de 6 meses en adelante y que pesen 5 kg o más (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dihidroartemisinina está comercializada en comprimidos combinada con piperquina tetrafosfato.

Las dosis se expresan a continuación con base en los comprimidos comercializados de **dihidroartemisinina/piperquina 40/320 mg**.

Peso corporal	Dosis de hidroartemisinina	Número de comprimidos por dosis de dihidroartemisinina/piperquina 40/320 mg
5 a <7 kg	10 mg	¼ comprimido cada 24 h durante 3 días
7 a <13 kg	20 mg	½ comprimido cada 24 h durante 3 días
13 a <24 kg	40 mg	1 comprimido cada 24 h durante 3 días
24 a <36 kg	80 mg	2 comprimidos cada 24 h durante 3 días
36 a <75 kg	120 mg	3 comprimidos cada 24 h durante 3 días
>75 kg	160 mg	4 comprimidos cada 24 h durante 3 días

La formulación cumple con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomiendan el tratamiento combinado para la malaria por *Plasmodium falciparum* para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia, con las preparaciones basadas en artemisinina consideradas como el “estándar de política”.

Si un paciente vomita en los 30 minutos siguientes a la toma del comprimido, se debe volver a administrar la dosis completa; si un paciente vomita en los 30-60 minutos siguientes, se debe volver a administrar la mitad de la dosis. No se debe intentar volver a administrar más de una vez. Si la

segunda dosis se vomita, se debe establecer un tratamiento antipalúdico alternativo.

No hay datos sobre un segundo ciclo de tratamiento.

No se pueden administrar más de dos ciclos en un periodo de 12 meses.

No se debe administrar un segundo ciclo en los 2 meses siguientes al primer ciclo debido a la larga semivida de eliminación de piperaquina.

Insuficiencia renal y hepática:

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave. Se aconseja precaución cuando se administre a estos pacientes

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Malaria grave según la definición de la OMS por *P. falciparum* (no se debe utilizar por falta de estudios sólidos en malaria por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*).
- Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc.
- Prolongación congénita del intervalo QTc conocida o cualquier afección clínica que se sabe que prolonga el intervalo QTc.
- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante.
- Alguna afección cardíaca predisponente de arritmia tales como hipertensión grave, hipertrofia ventricular izquierda (incluyendo miocardiopatía hipertrófica) o insuficiencia cardíaca congestiva acompañada de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasiemia, hipocalciemia o hipomagnesiemia.
- La dihidroartemisinina es antagonista de la pirimetamina, las sulfonas, las sulfonamidas y el proguanil.
- Tratamiento con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.
- Tratamiento reciente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc que puedan continuar en el torrente sanguíneo en el momento de iniciar el tratamiento (p. ej., mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina, quinina y otros antipalúdicos) teniendo en cuenta la semivida de eliminación.

PRECAUCIONES

No se debe utilizar para el tratamiento de la malaria grave por *P. falciparum* y, debido a los datos limitados, no se debe utilizar para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*.

En caso de comenzar a usar otro antipalúdico, debe tenerse en cuenta la larga semivida de piperaquina (unos 22 días) debido al fracaso del tratamiento o a una nueva infección de malaria.

La piperaquina es un inhibidor débil de CYP3A4. Se recomienda precaución cuando se coadministra con medicamentos que muestran inhibición, inducción o competición por CYP3A4, ya que podrían alterarse los efectos terapéuticos o tóxicos de algunos de los medicamentos coadministrados. La piperaquina es también un sustrato de CYP3A4. Se observó un aumento moderado (<2 veces) de las

concentraciones plasmáticas de piperquina cuando se administró de forma conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4, lo que causó una exacerbación potencial del efecto de prolongación del intervalo QTc. La exposición a piperquina también puede incrementarse cuando se administra de forma conjunta con inhibidores débiles o moderados de CYP3A4 (por ejemplo, anticonceptivos orales). Por tanto, se debe prestar especial atención al administrarlo con un inhibidor de CYP3A4 y considerar la monitorización del electrocardiograma (ECG).

Durante el tratamiento se debe obtener un electrocardiograma lo antes posible y se debe monitorizar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar arritmia junto con prolongación del intervalo QTc. Cuando sea clínicamente apropiado, se deberá considerar obtener un ECG de todos los pacientes antes de tomar la última dosis de las tres diarias y aproximadamente 4-6 horas después de la última dosis, ya que el riesgo de prolongación del intervalo QTc puede ser mayor durante este periodo. Los intervalos QTc de más de 500 ms están asociados a un riesgo elevado de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe realizar una monitorización con ECG durante las siguientes 24-48 horas en pacientes que presentan una prolongación de esta magnitud. Estos pacientes no deben recibir otra dosis y debe iniciarse una terapia antipalúdica alternativa.

Anemia hemolítica tardía: Los factores de riesgo pueden incluir la corta edad (niños menores de 5 años) y el tratamiento previo con artesunato por vía IV. Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores que estén atentos por si presentan signos y síntomas de hemólisis después del tratamiento, como palidez, ictericia, orina de color oscuro, fiebre, fatiga, dificultad respiratoria, mareos y confusión.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Con datos específicos en niños. Se describen los frecuentes (1-10%) y muy frecuentes (>10%). Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes: gripe, infección por *P. falciparum*, tos y pirexia.
- Frecuentes: infección de vías respiratorias y oídos, trombocitopenia, neutropenia, anemia, anorexia, prolongación de QT, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dermatitis, exantema y astenia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se conoce el grado de interacción en la población pediátrica.

La administración de dihidroartemisinina puede dar lugar a una ligera disminución de la actividad de CYP1A2, se recomienda precaución con teofilina (estrecho margen terapéutico).

Es probable que los medicamentos inductores de enzimas tales como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) produzcan una reducción de las concentraciones plasmáticas de dihidroartemisinina.

Interacción con los alimentos: La absorción de piperquina aumenta en presencia de alimentos grasos lo que puede hacer que aumente el efecto en el intervalo QTc. Por lo tanto, se debe tomar con agua solo. No se debe tomar con zumo de pomelo ya que es probable que dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de piperquina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: consultar ficha técnica del medicamento.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 30/03/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11716004/FT_11716004.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel. Yellow Book 2020. Capítulo 4: Malaria. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/malaria>
- International Travel and Health 2020. Malaria. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/ith/en>
- UpToDate (Pediatric drug information) [consultado el 30/03/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).