CM Comité de Medicamentos

La piperaquina es un fármaco antipalúdico, una bisquinolina. Análogo estructural similar a la cloroquina. Se usa en combinación con dihidroartemisina (DHA), también llamada artenimol, para el tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum.* Ha demostrado ser no inferior a artesunato-mefloquina y arteméter-lumefantrina en el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* y tener buena actividad in vitro frente a cepas *Plasmodium* resistentes a cloroquina.

USO CLÍNICO

Está indicado para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Adolescentes, niños y lactantes de 6 meses de edad y mayores con un peso corporal ≥5 kilos: una dosis vía oral cada 24 horas durante 3 días consecutivos

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)		Concentración del comprimido y número de comprimidos por dosis
	DHA	PQP	
5 a <7	10	80	½ comprimido de 20 mg/160 mg
7 a <13	20	160	1 comprimido de 20 mg/160 mg
13 a <24	40	320	1 comprimido de 40 mg/320 mg
24 a <36	80	640	2 comprimidos de 40 mg/320 mg
36 a <75	120	960	3 comprimidos de 40 mg/320 mg
75 a 100	160	1280	4 comprimidos de 40 mg/320 mg
>100	No hay datos en base a los cuales hacer una recomendación posológica		

DHA: dihidroartemisina; **PQP:** piperaquina.

Si un segundo curso de dihirdoartemisina/piperaquina se va a administrar, separar del primero al menos 2 meses. No usar más de 2 ciclos en menos de un año.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave, se aconseja precaución.

Administración:

Vía oral: se debe tomar a la misma hora en ayunas, al menos 3 horas después de la ingesta. No se debe comer nada en las 3 horas siguientes a la toma de cada dosis. En pacientes que no pueden tragar los comprimidos, como los lactantes y los niños pequeños, pueden triturarse y mezclarse con agua. La mezcla se debe utilizar inmediatamente.

Si la dosis es vomitada en los primeros 30 minutos se debe dar nuevamente entera y si se vomita entre los 30 y 60 minutos, dar la mitad. Repetir solo una vez. Si una segunda dosis es vomitada se debería utilizar un régimen antimalárico alternativo.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes ≤6 meses o con peso ≤5 kilos.
- Malaria grave.
- Hipersensibilidad
- Antecedentes familiares de muerte súbita o prolongación congénita del intervalo QTc.
- Prolongación congénita del intervalo QTc conocida o afecciones clínicas que prolonguen el intervalo QTc.
- Antecedentes de arritmias cardiacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante.
- Afecciones cardiacas predisponentes a arritmia tales como hipertensión severa, hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca congestiva acompañada de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas (particularmente hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia)
- Administración concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc. Estos incluyen (aunque sin carácter restrictivo):
    - Antiarrítmicos: amiodarona, disopiramida, dofelitida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol.
    - Neurolépticos (p. ej. fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida o tioridazina), antidepresivos.
    - Ciertos antimicrobianos:
        - Macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina).
        - Fluorquinolonas (por ejemplo, moxifloxacino, esparfloxacino).
        - Los antifúngicos tipo imidazol y triazol.
        - Pentamidina y saquinavir.
    - Ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol, mizolastina).
    - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridilo, difemanilo, probucol, levometadilo, metadona, alcaloides de la vinca, trióxido arsénico.
- Tratamiento reciente con fármacos que prolongan el intervalo QTc que puedan continuar en el torrente sanguíneo en caso de iniciar tratamiento con dihidroartemisina/piperaquina (por ejemplo: mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina, quinina y otros antipalúdicos) teniendo en cuenta la semivida de eliminación.

PRECAUCIONES

- Se recomienda tomar dihidroartemisina/piperaquina en ayunas. La absorción de piperaquina aumenta en presencia de alimentos grasos.
- Insuficiencia hepática y renal: no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o severa. Debido a la posibilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas de piperaquina mayores, se recomienda precaución si se administra a pacientes con ictericia o insuficiencia renal o hepática moderada o severa y se recomienda realizar una monitorización del electrocardiograma (ECG) y controlar los niveles de potasio en sangre.
- Debido a los datos limitados, no se debe utilizar para el tratamiento de malaria por *Plasmodium*

vivax, Plasmodium malariae o *Plasmodium ovale.*

- No es necesario obtener ECG antes del tratamiento, pero se debe evitar su uso en los pacientes con riesgo de arritmias o prolongación del QTc citados previamente.
- Se aconseja especial precaución en niños pequeños cuando vomiten, ya que es probable que presenten trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, lo que puede aumentar el efecto de prolongar el intervalo QTc.
- Anemia hemolítica tardía: la anemia hemolítica puede presentarse hasta un mes después del uso de artesunato por vía intravenosa y un tratamiento combinado basado en artemisinina por vía oral, incluidos algunos casos con este fármaco. Los factores de riesgo pueden incluir la corta edad (niños menores de 5 años) y el tratamiento previo con artesunato por vía intravenosa.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica. Es un fármaco generalmente bien tolerado.

- Muy frecuentes: gripe, tos, fiebre.
- Frecuentes: infección respiratoria, infección de oídos, anemia, anomalías en varios tipos de células sanguíneas (glóbulos blancos y plaquetas), poco apetito o pérdida de apetito, infección de ojos, alteraciones en el ritmo cardiaco (cambios como en los adultos, cambios en el ECG), dolor abdominal, vómitos, diarrea, inflamaciones de piel, exantema, debilidad general.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La dihidroartemisina inhibe el CYP1A2. Debe de tenerse precaución con la administración concomitante de medicamentos con estrecho índice terapéutico metabolizados por esta enzima, tales como la teofilina. Es improbable que los efectos persistan más allá de 24 horas después de la última ingesta de dihidroartemisina.
- La piperaquina se metaboliza por y es un inhibidor de CYP3A4. Prestar especial atención la administración concomitante con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico (por ejemplo, antirretrovirales y ciclosporina).
- Inhibidores del CYP3A4 (atazanavir, ritonavir, verapamilo): riesgo de prolongación del intervalo QTc por posible aumento de las concentraciones plasmáticas de piperaquina. Se recomienda monitorizar mediante ECG.
- La piperaquina, en menor alcance, se metaboliza por CYP2C19 y es también un inhibidor de esta enzima. Potencialmente podría reducir el metabolismo de otros sustratos de esta enzima, como el omeprazol, con el consiguiente aumento de la concentración y, por tanto, de la toxicidad.
- La piperaquina induce a CYP2E1, pudiendo disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos de este enzima como el paracetamol o la teofilina y los gases anestésicos enflurano, halotano e isoflurano, reduciendo su eficacia.
- Los medicamentos inductores de enzimas, tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum pervoratum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de piperaquina, así como la de dihidroartemisina, por lo que no está recomendado su uso concomitante.
- Inductores del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital): posible reducción de las concentraciones plasmáticas de piperaquina y de dihidroartemisinina. Uso conjunto no

recomendado.
- Fármacos que prolongan el intervalo QT: riesgo de prolongación del intervalo QTc por efecto aditivo. Contraindicado su uso conjunto.

DATOS FARMACÉUTICOS

La única presentación comercializada disponible en España es la combinación de 160 mg de piperaquina tetrafosfato y 20 mg de artenimol.

Conservación: no conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

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 02/10/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11716004/FT_11716004.pdf
- Antimalarial drugs: An overview. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 28/01/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Guidelines for the treatment of malaria. 3.ª edición. Organización Mundial de la Salud, 2015. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549127
- Keating GM. Dihydroartemisin/PIPERAQUINE: a review of its use in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Drugs. 2012;72:937
- Manning J, Vanachayangkul P, Lon C, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of a two-day regimen of dihydroartemisinin-piperaquine for malaria Prevention halted for concern over prolonged corrected QT interval. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6056.
- Tarning J, Zongo I, Somé FA, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperaquine in children with uncomplicated falciparum malaria. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:497.

Fecha de actualización: octubre 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).