

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lariam 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

principio attivo: meflochina cloridrato 274,09 mg (pari a meflochina base 250 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia e profilassi della malaria

La meflochina è indicata per la terapia e la profilassi della malaria in particolare causata da ceppi di *P. falciparum* che sono resistenti agli altri antimalarici.

Nei casi di malaria causati da ceppi di *P. falciparum* e *P. vivax* contemporaneamente, dopo la terapia con Lariam, al fine di eliminare anche le forme epatiche di *P. vivax*, occorre considerare un trattamento con un derivato 8-aminochinolinico come la primachina.

Quando si prescrivono farmaci antimalarici si raccomanda di tenere in considerazione le istruzioni emanate dal Ministero della Salute in accordo con quanto previsto dall'O.M.S.

Trattamento di riserva

Lariam può essere anche prescritto a viaggiatori come autotrattamento da assumere come misura d'emergenza nei casi di sospetta malaria, quando non sia disponibile un pronto parere medico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse vanno inghiottite intere con almeno un bicchiere di liquido e preferibilmente dopo un pasto. Le compresse possono essere frazionate e sciolte in poca acqua, latte o altra bevanda per la somministrazione ai bambini più piccoli o a persone con difficoltà di deglutizione.

L'uso di una dose di carico può essere associata ad un incremento di eventi avversi.

Quando la chemiopprofilassi con meflochina fallisce, il medico deve valutare attentamente quale antimalarico utilizzare per la terapia. Per l'uso di alofantrina vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.5.

Terapia della malaria

La dose terapeutica totale raccomandata nei pazienti non immuni è di 20-25 mg/kg. Una dose di 15 mg/kg può essere sufficiente per individui parzialmente immuni. Quindi la dose totale di meflochina per gli adulti e per i bambini non immuni di peso superiore a 45 kg è di 1250-1500 mg (es. 5-6 compresse di Lariam). Una dose totale più bassa, pari a 750-1000 mg, è sufficiente per pazienti dello stesso peso che vivono in aree malariche in quanto parzialmente immuni.

Posologia raccomandata di Lariam in funzione del peso corporeo e dello stato immunitario: dose terapeutica totale.*

<i>Peso corporeo</i>	<i>pazienti non immuni</i>	<i>pazienti parzialmente immuni</i>
inferiore a 20 kg**	1/4 compressa/ 2,5-3 kg	1/4 compressa/4 kg
tra 20 e 30 kg	2-3 compresse	1/2-2 compresse
tra 31 e 45 kg	3-4 compresse	2-3 compresse
tra 46 e 60 kg	5 compresse	3 compresse
più di 60*** kg	6 compresse	4 compresse

* Se la dose terapeutica totale viene suddivisa in 2-3 somministrazioni con un intervallo di 6-8 ore (es: 3+1 oppure 3+2 oppure 3+2+1 compresse) è possibile ridurre l'incidenza o la gravità degli effetti collaterali.

** L'esperienza con Lariam nei bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 5 kg è limitata.

*** Non ci sono esperienze specifiche con dosaggi complessivi superiori a 6 compresse in pazienti di peso molto elevato.

Nei pazienti che vomitano entro 30 minuti dalla somministrazione del medicinale deve essere somministrata una seconda dose piena. Nel caso in cui il vomito si verifichi dopo 30-60 minuti dall'assunzione del farmaco è indicata la somministrazione di metà dose.

Nel caso in cui un ciclo completo di terapia con Lariam non abbia portato ad un miglioramento entro 48-72 ore, si deve ricorrere ad un trattamento alternativo.

Similmente, se una precedente profilassi con meflochina non è risultata efficace, non si deve utilizzare Lariam per la terapia. Per l'utilizzo di altri antimalarici vedere i paragrafi "Interazioni" e "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego".

Nelle aree caratterizzate da malaria multiresistente è possibile ricorrere, se disponibile, ad un trattamento iniziale con artemisina o un suo derivato, seguito dalla somministrazione di Lariam.

I pazienti non devono ignorare che reinfezioni o recrudescenze possono verificarsi nonostante un trattamento antimalarico efficace.

Profilassi della malaria

La dose profilattica raccomandata di Lariam è di circa 5 mg/kg una volta alla settimana.

Al fine di garantire, prima dell'arrivo nella zona endemica, che la somministrazione di Lariam sia ben tollerata, si raccomanda di iniziare la chemioprolifassi con Lariam 10 giorni prima della partenza (cioè effettuare la prima assunzione 10 giorni prima della partenza e la seconda 3 giorni prima della partenza). Le dosi successive vanno assunte una volta alla settimana (in un giorno fisso). Se questo non fosse possibile deve essere somministrata una dose di carico: nel caso di adulti di peso superiore a 45 kg questa corrisponde ad una compressa di Lariam al giorno (250 mg di meflochina) per tre giorni, seguita da una compressa settimanale. Nel caso in cui il viaggiatore stia assumendo altri farmaci può essere indicato l'inizio della profilassi 2-3 settimane prima della partenza al fine di assicurarsi che la combinazione dei farmaci sia ben tollerata (vedere paragrafo 4.5). Al fine di ridurre il rischio di malaria la profilassi deve essere continuata per ulteriori quattro settimane dopo la partenza dall'area endemica.

1. Adulti e bambini di peso superiore ai 45 kg

Negli adulti e bambini di peso superiore ai 45 kg, la dose profilattica di meflochina è di 250 mg (1 compressa di Lariam) da assumere una volta alla settimana.

2. Adulti e bambini di peso inferiore ai 45 kg

La dose settimanale diminuisce in proporzione al peso corporeo:

inferiore a 20 kg: 1/4 compressa
tra 20 e 30 kg: 1/2 compressa
più di 30-45 kg: 3/4 compressa

Esperienze con Lariam in bambini di peso inferiore a 5 kg o di età inferiore ai 3 mesi sono limitate.

3. Anziani

Per gli anziani non è richiesto un adattamento specifico del dosaggio. Vedere i paragrafi "Controindicazioni", "Interazioni" e "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego".

Trattamento di riserva

Lariam può essere prescritto per l'utilizzo in autosomministrazione nei casi in cui non sia possibile consultare tempestivamente un medico. L'automedicazione deve essere iniziata con una dose di circa 15 mg/kg; nei pazienti di 45 kg o più, la dose iniziale sarà quindi di tre compresse di Lariam. Se non sarà possibile ottenere assistenza medica professionale entro 24 ore o se non si sono manifestati gravi effetti collaterali, una seconda frazione della dose totale (2 compresse in pazienti di peso uguale o superiore a 45 kg) potrà essere assunta 6-8 ore dopo. I pazienti di peso superiore ai 60 kg dovranno assumere un'altra compressa 6-8 ore dopo la seconda dose (vedere schema terapeutico raccomandato precedentemente per la terapia).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla meflochina o composti correlati (ad esempio chinina, chinidina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella formulazione, elencati al paragrafo 6.1.
- Chemioprolassi nei pazienti con depressione attiva, una storia di depressione, disturbo d'ansia generalizzato, psicosi, tentativi di suicidio, ideazione suicida e comportamenti autolesivi, schizofrenia o altri disturbi psichiatrici, o con una storia di convulsioni di qualsiasi origine (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- L'alofantrina non deve essere utilizzata durante la chemioprolassi con Lariam o durante il trattamento della malaria o entro 15 settimane dall'assunzione dell'ultima dose di Lariam, a causa del rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc potenzialmente fatale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con una storia di febbre emoglobinurica, una complicazione della malaria da *P. falciparum* con una massiva emolisi intravascolare che causa emoglobinuria.
- In pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Generalmente controindicato durante la gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni avverse di natura neuropsichiatrica

La meflochina può indurre sintomi psichiatrici come disturbo d'ansia, paranoia, depressione, allucinazioni e psicosi. I sintomi psichiatrici come sogni anormali/incubi, ansia acuta, depressione, irrequietezza o confusione devono essere considerati prodromici per eventi più seri (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati casi di suicidio, pensieri suicidi, comportamenti autolesionistici e tentativo di suicidio (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti in trattamento con la meflochina per la chemioprolassi antimalarica devono essere informati che se queste reazioni o modificazioni dello stato mentale si verificano durante l'uso della meflochina, è necessario interrompere l'assunzione del farmaco e chiedere immediatamente consiglio al medico in modo tale da sostituire la meflochina con un altro farmaco per la prevenzione della malaria.

In caso di comparsa di attacchi acuti di ansia, depressione, irrequietezza o confusione durante la profilassi, la somministrazione di Lariam deve essere sospesa e deve essere prescritto un medicinale alternativo. Le reazioni avverse al Lariam possono anche insorgere dopo la sospensione del farmaco.

In un ridotto numero di pazienti sono state riportate reazioni neuropsichiatriche (ad esempio, depressione, episodi di vertigini o capogiri e perdita di equilibrio) che possono persistere per mesi o più, anche dopo la sospensione del farmaco.

Per minimizzare il rischio di queste reazioni avverse, la meflochina non deve essere assunta per la chemioprolassi in pazienti con malattia psichiatrica attiva o storia di disturbi psichiatrici come depressione, disturbi d'ansia, schizofrenia o patologie psichiatriche (vedere paragrafo 4.3).

Ipersensibilità:

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità che vanno dalle manifestazioni cutanee lievi all'anafilassi (vedere paragrafo 4.8).

Tossicità cardiaca

La somministrazione concomitante di meflochina e composti correlati (ad esempio chinina, chinidina, e cloroquina) può indurre anomalie elettrocardiografiche.

A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc che può rivelarsi fatale, non si deve somministrare alofantrina durante la terapia con Lariam per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di Lariam (vedere paragrafo 5.2).

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche e dell'emivita di eliminazione di meflochina in seguito alla co-somministrazione di ketoconazolo, il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc può anche essere previsto se ketoconazolo è assunto durante la terapia con Lariam per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di Lariam (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Se si verificano aritmia o palpitazioni durante la chemioprophilassi con Lariam, i pazienti devono consultare un medico. Questi sintomi possono in rari casi precedere gravi effetti indesiderati cardiologici.

Disturbi convulsivi

In pazienti epilettici la meflochina può aumentare il rischio di convulsioni, pertanto, in questi pazienti, si consiglia di prescrivere la meflochina solo come terapia (non per l'autotrattamento presuntivo) e solo in presenza di motivazioni mediche valide all'uso del farmaco (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La somministrazione concomitante di meflochina e di farmaci anticonvulsivanti (es. acido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) può ridurre il controllo delle crisi convulsive dal momento che si riducono i livelli plasmatici degli anticonvulsivanti. Pertanto, i pazienti che assumono contemporaneamente farmaci antiepilettici compresi acido valproico, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina con la meflochina devono monitorare i livelli plasmatici degli antiepilettici e se necessario considerarne un aggiustamento delle dosi.

La somministrazione concomitante di Lariam e farmaci noti per abbassare la soglia epilettogena (come antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), bupropione, antipsicotici, tramadolo, cloroquina o alcuni antibiotici) possono aumentare il rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.5).

Neuropatia

Sono stati riportati casi di polineuropatia nei pazienti trattati con Lariam (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali, o debolezza muscolare, da soli o in combinazione).

Lariam deve essere interrotto nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Patologie dell'occhio

Durante il trattamento con meflochina sono state segnalate alcune patologie dell'occhio, comprese ma non limitate a, neuropatie ottiche e disordini della retina (vedere paragrafo 4.8). E' necessario che tutti i pazienti che presentano disturbi alla vista si rivolgano al medico in quanto alcune manifestazioni (come ad esempio disturbi della retina o neuropatia ottica) possono richiedere l'interruzione del trattamento con Lariam.

Compromissione della funzionalità epatica

In pazienti con compromissione della funzione epatica il tempo di eliminazione della meflochina può essere allungato, pertanto i livelli plasmatici del farmaco possono essere più alti e vi è un rischio più elevato di eventi avversi.

Compromissione renale

A causa di dati limitati, Lariam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con

compromissione renale.

Polmonite

Nei pazienti trattati con Lariam è stata riportata polmonite di possibile eziologia allergica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che sviluppano sintomi di dispnea, tosse secca o febbre durante l'assunzione di Lariam devono contattare un medico per una valutazione clinica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati casi di anemia aplastica e agranulocitosi durante il trattamento con meflochina (vedere paragrafo 4.8).

Inibitori e induttori del citocromo CYP3A4

Gli inibitori e gli induttori dell'isoenzima CYP3A4 possono modificare la farmacocinetica/metabolismo della meflochina determinando un aumento o una diminuzione delle sue concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.5).

Substrati e inibitori della glicoproteina-P

E' stato dimostrato *in vitro* che la meflochina è un substrato e un inibitore della glicoproteina-P. Pertanto, è possibile che si verifichino interazioni farmacologiche anche con i farmaci che sono substrati o di cui si conosca la capacità di modificare l'espressione di questo trasportatore. La rilevanza clinica di queste interazioni non è nota.

Interazioni con vaccini

Quando la meflochina viene utilizzata insieme a vaccini vivi antitifoidei orali, non può essere esclusa un'attenuazione della immunizzazione.

Le vaccinazioni con batteri vivi somministrate per via orale devono essere completate almeno 3 giorni prima dell'assunzione della prima dose di Lariam (vedere paragrafo 4.5).

Uso a lungo termine

Durante gli studi clinici questo farmaco non è stato somministrato per più di un anno.

Se il farmaco deve essere somministrato per un periodo prolungato, devono essere eseguite valutazioni periodiche compresi i test di funzionalità epatica ed esami oftalmici.

Intolleranza al galattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Resistenza geografica ai farmaci

Possono verificarsi resistenze a distribuzione geografica per i ceppi di *P. falciparum* e la scelta adeguata di profilassi antimalarica può essere differente da un'area all'altra. La resistenza di *P. falciparum* alla meflochina è stata riportata soprattutto in aree di multiresistenza nel Sud Est Asiatico.

In alcune regioni sono state osservate resistenze crociate tra meflochina e alofantrina e tra meflochina e chinino.

Per informazioni aggiornate sulle resistenze a distribuzione geografica devono essere consultati centri competenti con esperti nazionali.

In presenza di forme miste di malaria, da *P. falciparum*/*P. vivax*, la terapia con Lariam deve essere accompagnata da una profilassi delle ricadute con un derivato 8-aminochinolinico (ad es. primachina), al fine di eliminare le forme intraepatiche di *P. vivax*.

Ipoglicemia

Deve essere considerata la possibilità di ipoglicemia in pazienti con ipoglicemia iperinsulinemica congenita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Lariam non va somministrato in concomitanza con chinino o con composti correlati (ad es. chinidina,

cloroquina, chinoloni) che possono indurre la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche e aumentare il rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.2).

Alofantrina

E' emerso che l'uso della alofantrina durante la terapia con meflochina per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'ultima dose di meflochina provoca un significativo allungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Non è stato riscontrato un allungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT con la meflochina da sola.

Altri farmaci che comportano un prolungamento dell'intervallo QTc

La somministrazione concomitante di farmaci in grado di modificare la conduzione cardiaca (ad es: antiaritmici, beta-bloccanti, calcioantagonisti, antistaminici o H1-antagonisti, antidepressivi triciclici e fenotiazine), possono contribuire al prolungamento dell'intervallo QT.

Non ci sono dati che stabiliscano in modo definitivo se la somministrazione concomitante di meflochina e dei farmaci sopra riportati abbia un effetto sulla funzione cardiaca.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche e dell'emivita di eliminazione di meflochina in seguito alla co-somministrazione di ketoconazolo, il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc può essere previsto se ketoconazolo è assunto durante la terapia con Lariam per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'ultima dose di Lariam (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anticonvulsivanti e farmaci che abbassano la soglia epilettogena

Nei pazienti che assumono farmaci anticonvulsivanti (acido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina), l'uso concomitante di meflochina riduce il controllo delle crisi convulsive dal momento che si riducono i livelli plasmatici degli anticonvulsivanti. Pertanto, in alcuni casi è necessario un aggiustamento delle dosi dei farmaci antiepilettici.

La somministrazione concomitante di meflochina e farmaci noti per abbassare la soglia epilettogena (come antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), bupropione, antipsicotici, tramadolo, cloroquina o alcuni antibiotici) possono aumentare il rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni/inibitori e induttori del CYP3A4

La meflochina non inibisce né induce il sistema enzimatico del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che il metabolismo dei farmaci somministrati in concomitanza con la meflochina sia modificato. Tuttavia, gli induttori (rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz) o gli inibitori (ketoconazolo) dell'isoenzima CYP3A4 possono modificare la farmacocinetica/metabolismo della meflochina, determinando una diminuzione o un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche. Le conseguenze cliniche di questi effetti non sono note e deve essere garantito uno stretto monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

Interazione con i vaccini

Quando la meflochina è assunta contemporaneamente o poco prima dei vaccini antitifoidei orali, non si può escludere un'attenuazione dell'immunizzazione indotta da tali vaccini. Pertanto la vaccinazione antitifoidea deve essere completata almeno 3 giorni prima dall'inizio della somministrazione di meflochina tenendo presente che la profilassi con meflochina deve iniziare 10 giorni prima di arrivare in una zona malarica (vedere paragrafo 4.4).

Substrati e inibitori della glicoproteina-P

E' stato dimostrato *in vitro* che la meflochina è un substrato e un inibitore della glicoproteina-P. Pertanto, è possibile che si verifichino interazioni farmacologiche anche con i farmaci che sono substrati o di cui si conosca la capacità di modificare l'espressione di questo trasportatore. La rilevanza clinica di queste interazioni non è nota.

Non sono noti altri casi di interazione con altri farmaci. In ogni caso, gli effetti di Lariam su pazienti che assumono altri farmaci, soprattutto i diabetici o coloro che utilizzano anticoagulanti, devono essere controllati prima della partenza.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Un effetto teratogeno è stato osservato nel topo e nel ratto ed un effetto embriotossico si è evidenziato nel coniglio; tuttavia una vasta esperienza clinica con Lariam utilizzato a scopo profilattico non ha rivelato effetti teratogeni o embriotossici.

Pertanto:

- a causa della gravità della malaria durante la gravidanza, donne incinte o che desiderano una gravidanza devono essere scoraggiate dal viaggiare in zone endemiche. Il trattamento profilattico con meflochina può essere considerato indipendentemente dal termine della gravidanza, ma nel rigoroso rispetto delle indicazioni.
- l'utilizzo di meflochina come trattamento curativo nelle donne in gravidanza è limitato al trattamento della malaria acuta non complicata quando il chinino è controindicato o in caso di *P. falciparum* resistente al chinino.

In caso di una gravidanza inattesa, l'assunzione Lariam per la chemioprolifassi della malaria non costituisce un'indicazione all'interruzione della gravidanza.

Per l'uso della meflochina durante la gravidanza devono essere consultate le linee guida nazionali ed internazionali.

Allattamento

La meflochina è escreta nel latte materno in piccole quantità di cui non se ne conosce l'attività. Come misura precauzionale, la meflochina deve essere evitata in donne che allattano al seno.

Per l'uso della meflochina in donne che allattano devono essere consultate le linee guida nazionali ed internazionali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le persone che durante l'assunzione di Lariam dovessero accusare sensazioni di instabilità, alterazioni del senso dell'equilibrio o disturbi a carico del sistema nervoso centrale o periferico, devono essere particolarmente prudenti nella guida di veicoli, nel pilotare aerei, nell'operare con macchinari, nell'effettuare immersioni subacquee o qualunque altra attività che richieda un buono stato di vigilanza e la coordinazione dell'attività motoria. In un numero limitato di pazienti è stato riportato che capogiri o vertigini e perdita di equilibrio possono proseguire per alcuni mesi o più anche dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Alle dosi utilizzate per la terapia della malaria, le reazioni avverse al Lariam possono non essere distinguibili dai sintomi della malattia stessa.

Nella chemioprolifassi il profilo di tollerabilità della meflochina è caratterizzato da una predominanza di reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse al Lariam possono anche insorgere dopo la sospensione del farmaco.

Durante la chemioprolifassi con Lariam le reazioni più comunemente osservate sono nausea, vomito e vertigini. Nausea e vomito sono generalmente di lieve intensità e possono diminuire con un uso prolungato nonostante l'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. In un ridotto numero di pazienti è stato riportato che le reazioni neuropsichiatriche (ad esempio, depressione, episodi di vertigini o capogiri e perdita di equilibrio) possono persistere per mesi o più, anche dopo la sospensione del farmaco.

Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno evidenziato emolisi in soggetti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Esperienza successiva alla commercializzazione

Nella tabella sottostante, vengono presentate le reazioni avverse, osservate nel post marketing e in uno studio randomizzato in doppio cieco, che coinvolgeva 976 pazienti (483 pazienti trattati con meflochina, 493 pazienti trattati con atovaquone/proguanil), in cui eventi avversi neuropsichiatrici connessi alla terapia si sono verificati in 139/483 (28,8%) pazienti trattati con meflochina, in

confronto a 69/493 (14%) pazienti trattati con atovaquone/proguanil. Nessun evento avverso serio attribuibile ai farmaci si è verificato in entrambi i gruppi.

Le reazioni avverse sono elencate secondo il sistema di classificazione per organo e frequenza MedRA.	
Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione:	
Molto comune ($\geq 1/10$)	
Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	
Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	
Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	
Molto raro ($< 1/10.000$)	
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente	
Patologie del sistema emolinfopoietico^{o)}	
Non nota	Agranulocitosi, anemia aplastica, leucopenia, leucocitosi, trombocitopenia.
Disturbi del sistema immunitario^{o)}	
Non nota	Ipersensibilità cutanea da lieve ad anafilassi.
Disturbo del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Diminuzione dell'appetito.
Disturbi psichiatrici^{a), b), c)}	
Molto comune	Sogni anormali, insonnia.
Comune	Depressione, ansia.
Non nota	Suicidio, tentativo di suicidio, ideazione suicida e comportamenti autolesivi, disturbi bipolari, disturbi psicotici, inclusi disturbo delirante, depersonalizzazione, manie, schizofrenia/disturbo schizofreniforme, paranoia, attacchi di panico, stato confusionale, allucinazioni, aggressività, agitazione, irrequietezza, sbalzi d'umore, disturbi dell'attenzione.
Patologie del sistema nervoso^{a), b), c)}	
Comune	Vertigini, mal di testa.
Non nota	Encefalopatia, paralisi dei nervi cranici, convulsioni, amnesia (talvolta di lunga durata anche per più di 3 mesi), sincope, disturbi del linguaggio, deficit della memoria, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'andatura, neuropatia motoria periferica (comprese parestesia, tremore e atassia), neuropatia sensoriale periferica, sonnolenza.
Patologie dell'occhio^{o)}	
Comune	Deficit visivo.
Non nota	Cataratta, malattie della retina e neuropatia ottica, che possono verificarsi con un periodo di latenza durante o dopo il trattamento, visione offuscata.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigine.
Non nota	Disturbi vestibolari compresi tinnito, sordità parziale (a volte prolungata) e problemi di udito, iperacusia.
Patologie cardiache^{o)}	
Non nota	Blocco atrio-ventricolare, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, battito cardiaco irregolare, extrasistoli, altri disturbi di conduzione transitoria.
Patologie vascolari	
Non nota	Disturbi cardiovascolari (ipotensione, ipertensione, vampate di calore).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche^{o)}	
Non nota	Polmonite, polmonite anche di possibile eziologia allergica, dispnea.
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, diarrea, dolore addominale, vomito, ulcere della bocca.
Non nota	Pancreatite, dispepsia.
Patologie epatobiliari^{o)}	
Non nota	Insufficienza epatica, epatite, ittero, ipertransaminasemia transitoria asintomatica (ALT, AST, GGT).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	

Comune	Prurito.
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash, eritema, orticaria, alopecia, iperidrosi.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Debolezza muscolare, spasmi muscolari, mialgia, artralgia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Edema, dolore toracico, astenia, malessere, stanchezza, brividi, piresia.
Patologie renali e urinarie	
Non Nota	Insufficienza renale acuta, nefriti, aumento della creatinina nel sangue.

a) Occasionalmente è stato riportato che questi sintomi persistono per lungo tempo dopo l'interruzione di Lariam

b) Descrizione di reazioni avverse selezionate:

Reazioni avverse Neuropsichiatriche

Se si verificano reazioni neuropsichiatriche o modifiche dello stato mentale durante la chemioprofiliassi con Lariam, il paziente deve interrompere l'assunzione di Lariam e consultare immediatamente il medico in modo da sostituire la meflochina con un farmaco alternativo per la prevenzione della malaria (vedere paragrafo 4.4).

Sogni anormali/ incubi

L'insorgenza di sogni anormali è una reazione avversa molto comune con meflochina, per questo il loro significato deve essere considerato nella valutazione complessiva dei pazienti che riferiscono reazioni o modifiche del loro stato mentale con meflochina (vedere paragrafo 4.4).

c) Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio di Lariam, si può avere l'intensificazione degli effetti indesiderati descritti al paragrafo 4.8.

Trattamento

In caso di sovradosaggio di Lariam, i pazienti devono essere trattati con terapia sintomatica e di supporto. Non esistono antidoti specifici. L'utilizzo di carbone attivo per via orale per limitare l'assorbimento di meflochina può essere preso in considerazione entro un'ora dall'ingestione del medicinale assunto in sovradosaggio. Eseguire un attento monitoraggio dell'attività cardiaca (se possibile con ECG) e dello stato neuropsichiatrico per almeno 24 ore.

E' necessario inoltre un adeguato trattamento di supporto, particolarmente in presenza di disturbi cardiovascolari.

L'eliminazione della meflochina e dei suoi metaboliti è limitata dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimalarico, codice ATC: P01BC02

L'efficacia di Lariam nella terapia e profilassi della malaria è dovuta essenzialmente alla distruzione delle forme intraeritrocitarie asessuate dei patogeni della malaria che infettano l'uomo (*Plasmodium falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*).

Lariam è efficace anche nei confronti dei parassiti della malaria resistenti ad altri antimalarici quali la cloroquina e altri derivati 4-aminochinolinici, proguanil, pirimetamina e combinazioni di tipo pirimetamina-sulfonamidi.

In uno studio randomizzato, doppio cieco, viaggiatori non immuni che si sono recati in un'area endemica per la malaria hanno ricevuto profilassi antimalarica con meflochina (483 soggetti) o

proguanil e atovaquone (493). L'efficacia della chemoprolifassi è stata valutata come obiettivo secondario. La durata media del viaggio era ~2,5 settimane, e il 79% dei soggetti si è recato in Africa. 1013 soggetti inizialmente sono stati randomizzati per ricevere meflochina (n=505) o atovaquone-proguanil (n=508). Trentasette soggetti hanno rinunciato per diverse ragioni. Dei 976 soggetti che hanno ricevuto più di una dose del farmaco studiato, 966 (99%) hanno completato lo studio e 963 il periodo di follow-up di 60 giorni con raccolta di dati sull'efficacia. Benché in 10 soggetti (5 in ogni braccio dello studio) siano stati identificati anticorpi circumsporoziti, nessuno di loro si è ammalato di malaria (l'efficacia minima per meflochina e atovaquone-proguanil era 100%). In generale, in questo studio non ci sono stati casi di malaria confermata (la massima efficacia per meflochina e atovaquone-proguanil era 100%). I risultati indicano che la meflochina e atovaquone-proguanil hanno un'efficacia simile per la profilassi antimalarica in viaggiatori non immuni (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Stime sull'efficacia minima e massima per la profilassi della malaria

Variabile	Soggetti che hanno ricevuto	
	Atovaquone-proguanil	Meflochina
Soggetti con dati disponibili sull'efficacia (a 60 giorni)	486	477
Soggetti che hanno sviluppato anticorpi circumsporoziti	5	5
Soggetti con malaria confermata	0	0
Efficacia minima, % (95% IC)a	100 (48-100)	100 (48-100)
Efficacia massima, % (95% IC)b	100 (99-100)	100 (99-100)

a efficacia minima = $100 \times [1 - (\text{n}^\circ \text{ di soggetti confermati per malaria} / \text{n}^\circ \text{ di soggetti con anticorpi circumsporoziti})]$
b efficacia massima = $100 \times [1 - (\text{n}^\circ \text{ di soggetti confermati per malaria} / \text{n}^\circ \text{ di soggetti a 60 giorni di dati sull'efficacia})]$

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità orale assoluta della meflochina non è stata determinata, non essendo disponibile una formulazione iniettabile per via endovenosa. La biodisponibilità delle compresse è superiore all'85% di quella della soluzione orale. La presenza del cibo aumenta significativamente sia la velocità che l'entità dell'assorbimento, determinando un incremento della biodisponibilità pari al 40% circa.

La massima concentrazione plasmatica dopo somministrazione di una singola dose orale di Lariam viene raggiunta in 6-24 ore (mediana 17 ore circa). I livelli di picco della concentrazione plasmatica espressi in µg/l sono all'incirca equivalenti alla dose somministrata espressa in milligrammi (ad esempio una singola dose di 1000 mg determina una concentrazione massima di circa 1000 µg/l).

Con la somministrazione di 250 mg una volta alla settimana la concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario (pari a 1000-2000 µg/l) si raggiunge in 7-10 settimane.

Distribuzione:

Nell'adulto in buono stato di salute il volume di distribuzione apparente è di circa 20 l/kg, indice di una ampia distribuzione tissutale. La meflochina è in grado di accumularsi all'interno degli eritrociti che ospitano il parassita ad una concentrazione all'incirca doppia di quella plasmatica. Il 98% della meflochina è legata alle proteine plasmatiche. Una concentrazione nel sangue pari a 620 ng/ml di meflochina è considerata necessaria per raggiungere un'efficacia profilattica pari al 95%. La meflochina attraversa la placenta; l'escrezione nel latte materno risulta essere minima (vedere paragrafo 4.6).

Metabolismo:

La meflochina è ampiamente metabolizzata a livello epatico da parte del sistema enzimatico del citocromo P450. Gli studi *in vitro* e *in vivo* hanno indicato chiaramente che l'isoenzima CYP3A4 è la principale isoforma coinvolta. Nell'uomo sono stati identificati due metaboliti della meflochina. Il principale metabolita, l'acido 2,8 bis (trifluorometil) 4-chinolin-carbossilico, è inattivo sul *P. falciparum*. In studi condotti su volontari sani, questo metabolita è comparso nel plasma da 2 a 4 ore dopo la somministrazione della dose singola orale. La massima concentrazione plasmatica del

metabolita, superiore del 50% circa a quella della meflochina, è stata raggiunta dopo due settimane; in seguito i livelli plasmatici della meflochina e del metabolita principale si riducono in tempi simili. L'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) del metabolita principale risulta da 3 a 5 volte superiore a quella del farmaco immodificato. L'altro metabolita, un alcool, si rileva solo in minima quantità.

Eliminazione:

In diversi studi condotti su adulti sani l'emivita media della meflochina risulta compresa tra 2 e 4 settimane (media 3 settimane). La clearance totale, essenzialmente epatica, è nell'ordine di 30 ml/min. La maggior parte della meflochina è escreta con la bile e con le feci; nei volontari l'escrezione urinaria della meflochina immodificata e del suo metabolita principale costituiscono rispettivamente il 9% e il 4% della dose. Non è stato possibile misurare le concentrazioni degli altri metaboliti nelle urine.

Farmacocinetica in particolari situazioni cliniche:

Nei bambini e negli anziani la farmacocinetica della meflochina non presenta variazioni di rilievo correlate all'età, di conseguenza la posologia pediatrica è stata estrapolata dalla dose consigliata per l'adulto.

Dal momento che l'eliminazione per via renale riguarda solo una piccola quota del farmaco, non sono stati effettuati studi di farmacocinetica in pazienti con *insufficienza renale*. La meflochina e il metabolita principale non vengono eliminati in modo apprezzabile attraverso l'emodialisi, quindi non è necessario modificare la dose indicata per la chemiopprofilassi per ottenere nei pazienti dializzati concentrazioni plasmatiche simili a quelle riscontrabili nei soggetti sani.

La *gravidanza* non modifica in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica della meflochina.

L'assorbimento della meflochina può risultare alterato nella malaria acuta.

Differenze farmacocinetiche sono state osservate fra popolazioni di varie etnie. In pratica, comunque, queste sono di minore importanza paragonate con lo stato immune dell'ospite e la sensibilità del parassita.

Durante una profilassi prolungata l'emivita di eliminazione della meflochina rimane inalterata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Un effetto teratogeno è stato osservato dopo somministrazione di dosi elevate di meflochina nel topo e nel ratto e un effetto embriotossico si è evidenziato nel coniglio dopo somministrazione di dosi di meflochina 5-20 volte superiori a quelle utilizzate a scopo terapeutico nell'uomo, ma gli studi clinici non hanno rivelato effetti teratogeni o embriotossici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, **lattosio**, crospovidone, amido di mais, ammonio-calcio alginato, poloxamer, talco, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister costituiti da materiale plastico termoformato accoppiato con nastro di alluminio da entrambi i lati, racchiusi in astuccio di cartone unitamente al foglio illustrativo.
Astuccio contenente 8 compresse da 250 mg

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“250 mg compresse” 8 compresse

AIC n° 027250024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: giugno 1992

Rinnovo dell'autorizzazione: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA