

SCHEDA INFORMATIVA LARIAM

- DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lariam 250 mg compresse

- 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 pag 7.

`javascript:showHide('parag_id 3','frecciaEstensoreFarmaco');`

- 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.

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 indicazioni.

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*.

Peso corporeo	pazienti non immuni	pazienti parzialmente immuni
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 farmaco dovrebbe 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 dovrebbe 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 dovrebbero 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 dovrebbe 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. 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 dovrebbe 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).

- Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Ipersensibilità nota alla meflochina o composti correlati (ad esempio chinina, chinidina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella formulazione.
- Chemiesoprofilassi 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.
- L'alofantrina non deve essere utilizzata durante la chemioprolifassi 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.
- In pazienti con una storia di febbre emoglobinurica.
- In pazienti con insufficienza epatica grave.
- Generalmente controindicato durante la gravidanza.

- 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 incubi, ansia acuta, depressione, agitazione o confusione devono essere considerati prodromici per eventi più seri. Sono stati riportati casi di suicidio, pensieri suicidi, pensieri autolesionistici e tentativo di suicidio.

Pazienti in trattamento con la meflochina per la chemioprolifassi antimalarica devono essere informati che se queste modificazioni dello stato mentale si verificano durante l'uso della meflochina, è necessario interrompere l'assunzione del farmaco e chiedere immediatamente consiglio al medico se la meflochina può essere sostituita 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 farmaco alternativo. A causa della lunga emivita della meflochina, le reazioni avverse al Lariam possono insorgere o persistere sino a diversi mesi dopo la sospensione del farmaco.

In un ridotto numero di pazienti sono stati riportati episodi di vertigini o capogiri e perdita di equilibrio che possono persistere per mesi dopo la sospensione del farmaco.

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

Ipersensibilità:

Possano verificarsi reazioni di ipersensibilità che vanno dalle manifestazioni cutanee lievi all'anafilassi.

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 potrebbe 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**.

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).

Se si verificano aritmia o palpitazioni durante la chemioprolifassi con Lariam, i pazienti devono consultare un medico. Questi sintomi potrebbero 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 la profilassi) e solo in presenza di motivazioni mediche valide all'uso del farmaco**.

Nei pazienti che assumono farmaci anticonvulsivanti (es. acido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina), l'uso concomitante di meflochina 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.

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.

Patologie dell'occhio

È 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 insufficienza 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.

Insufficienza renale

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

Polmonite

Nei pazienti trattati con Lariam è stata riportata polmonite di possibile eziologia allergica. 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.

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.

Substrati e inibitori della glicoproteina-P

È 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 somministrati per via orale devono **essere completate almeno 3 giorni prima dell'assunzione della prima dose di Lariam**.

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 dovrebbe 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*.

Misure contraccettive

In studi ancora in corso, Lariam è stato somministrato a donne gravide senza effetti dannosi.

Tuttavia, finché ulteriori dati non si renderanno disponibili, *le donne in età fertile che assumono la meflochina per la profilassi o per il trattamento della malaria devono adottare idonee misure contraccettive per l'intera durata del trattamento e per i tre mesi successivi all'ultima dose*.

- Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Lariam non va somministrato in concomitanza con chinino o con composti correlati (ad es. chinidina, cloroquina, chinoloni) che potrebbero indurre la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche e aumentare il rischio di convulsioni.

Alofantrina

È 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. La meflochina da sola non induce un allungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT.

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), potrebbe 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.

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.

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 10 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.

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.

Substrati e inibitori della glicoproteina-P

È 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, dovrebbero essere controllati prima della partenza.

- Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un effetto teratogeno è stato osservato dopo somministrazione di dosi elevate di meflochina nel topo e nel ratto ed 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; tuttavia studi clinici con meflochina non hanno rivelato effetti teratogeni o embriotossici.

In ogni caso la **meflochina deve essere usata nel primo trimestre di gravidanza solo se sussistono valide ragioni mediche che giustificano il potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile che assumono Lariam per la profilassi antimalarica devono adottare idonee misure contraccettive per l'intera durata del trattamento e per i tre mesi successivi all'ultima dose.**

Comunque, di fronte a una gravidanza inattesa, l'assunzione profilattica di Lariam 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. Le osservazioni finora raccolte suggeriscono che nei bambini allattati da donne che assumono Lariam, non compaiono effetti indesiderati. Per l'uso della meflochina in donne che allattano devono essere consultate le linee guida nazionali ed internazionali.

- 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 dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco.

- 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.

Durante la profilassi con Lariam le reazioni più comunemente osservate, quali nausea, vomito e vertigini, sono generalmente di lieve intensità e tendono a diminuire con un uso prolungato nonostante l'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco.

Nella chemiopprofilassi il profilo di tollerabilità della meflochina è caratterizzato da una predominanza di reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico (vedere paragrafo 4.4).

Una revisione sistematica pubblicata nel 2009 ha identificato 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.

Tabella 1 Eventi avversi attribuiti ai farmaci in studio*

Evento	MFQ: N=483 Numero (%)	ATVP: N=493 Numero (%)
Eventi avversi totali	204 (42,2)	149 (30,2)
Eventi neuropsichiatrici	139 (28,8)	69 (14)
Sogni alterati o vividi	66 (13,7)	33 (6,7)
Insonnia	65 (13,5)	15 (3)
Capogiri o vertigini	43 (8,9)	11 (2,2)
Difficoltà visive	16 (3,3)	8 (1,6)
Ansia	18 (3,7)	3 (0,6)
Depressione	17 (3,5)	3 (0,6)
Eventi gastrointestinali	94 (19,5)	77 (15,6)
Diarrea	34 (7)	37 (7,5)
Nausea	40 (8,3)	15 (3)
Dolore addominale	23 (4,8)	26 (5,3)
Ulcere della bocca	17 (3,5)	29 (5,9)
Vomito	9 (1,9)	7 (1,4)
Cefalea	32 (6,6)	19 (3,9)
Prurito	15 (3,1)	12 (2,4)

* La durata media del trattamento \pm SD era 28 ± 8 giorni per atovaquone-proguanil e 53 ± 16 giorni per meflochina.

Tabella 2 Eventi avversi limitanti la terapia attribuiti ai farmaci in studio*

Evento	MFQ: N=483 Numero (%)	ATVP: N=493 Numero (%)
Eventi limitanti il trattamento	24 (5)	6 (1,2)
Eventi neuropsichiatrici	19 (3,9)	3 (0,6)
Insonnia	12 (2,5)	2 (0,4)
Ansia	9 (1,9)	1 (0,2)
Sogni alterati o vividi	7 (1,4)	1 (0,2)
Capogiri o vertigini	7 (1,4)	1 (0,2)
Depressione	3 (0,6)	0 (0)
Difficoltà visive	3 (0,6)	0 (0)
Difficoltà di Concentrazione	3 (0,6)	0 (0)
Altro	4 (0,8)	0 (0)
Eventi gastrointestinali	7 (1,4)	1 (0,2)
Cefalea	6 (1,2)	1 (0,2)

Altri	6 (1,2)	2 (0,4)
-------	---------	---------

* La durata media del trattamento \pm SD era 28 ± 8 giorni per atovaquone-proguanil e 53 ± 16 giorni per mefloquina. Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno evidenziato emolisi in soggetti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Esami diagnostici

Aumento transitorio di transaminasi, leucopenia o leucocitosi, trombocitopenia.

Esperienza successiva alla commercializzazione

Nella tabella seguente, viene presentata una panoramica delle reazioni avverse, basate sui dati di post-marketing e di uno studio in doppio cieco, randomizzato che ha incluso 483 pazienti trattati con meflochina (Overbosch et al, 2001). Le frequenze presentate in questa tabella sono basate sullo studio in doppio cieco randomizzato.

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 (non può essere stimata dai dati disponibili) All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Agranulocitosi, anemia aplastica, leucopenia, leucocitosi, trombocitopenia
Patologie del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità cutanea da lieve ad anafilassi
Disturbo del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici ^{a), b)}	
Molto comune	Incubi, insonnia
Comune	Ansia, depressione
Non note	Agitazione, irrequietezza, sbalzi d'umore, attacchi di panico, stato confusionale, allucinazioni, aggressività, disturbi psicotici, paranoia, disturbi dell'attenzione, suicidio, tentativo di suicidio, ideazione suicida e comportamenti autolesivi
Patologie del sistema nervoso ^{a), b)}	
Comune	Vertigini, mal di testa
Non Comuni	Disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, sincope, convulsioni, deficit della memoria, amnesia (di lunga durata anche per più di 3 mesi), neuropatia sensoriale periferica, neuropatia motoria periferica, (comprese parestesia, tremore e atassia) encefalopatia, disturbi del linguaggio
Patologie dell'occhio	
Comune	Deficit visivo
Non note	Visione offuscata, cataratta, malattie della retina e neuropatia ottica, che possono verificarsi con un periodo di latenza durante o dopo il trattamento
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigine
Non note	Disturbi vestibolari compresi tinnito, sordità parziale (a volte prolungata), e problemi di udito
Patologie cardiache	

Non note	Tachicardia, palpitazioni, bradicardia, battito cardiaco irregolare, extrasistoli, altri disturbi di conduzione transitoria, blocco atrio-ventricolare
Patologie vascolari	
Non note	Disturbi cardiovascolari (ipotensione, ipertensione, vampate di calore)
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, polmonite anche di possibile eziologia allergica
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, diarrea, dolore addominale, vomito
Non noto	Dispepsia
Patologie epatobiliari	
Non note	Ipertransaminasemia transitoria asintomatica (ALT, AST, GGT), epatite, insufficienza epatica, ittero
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Prurito
Non note	Rush, eritema, orticaria, alopecia, iperidrosi, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del tessuto connettivo e del tessuto muscoloscheletrico	
Non note	Debolezza muscolare, spasmi muscolari, mialgia, artralgia
Disturbi generali	
Non note	Edema, dolore toracico, astenia, malessere, stanchezza, brividi, piresia

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

b) Reazioni avverse Neuropsichiatriche:

Se si verificano reazioni neuropsichiatriche o modifiche dello stato mentale durante la chemioprolifassi 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.

Studi in vitro e in vivo non hanno mostrato emolisi associata a deficit di G6PD

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.

- Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

In caso di sovradosaggio di Lariam, i pazienti devono essere trattati con terapia sintomatica e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Eseguire un attento monitoraggio dell'attività cardiaca (se possibile con ECG) e dello stato neuropsichiatrico per almeno 24 ore.

È necessario inoltre un adeguato trattamento di supporto, particolarmente in presenza di disturbi cardiaci. L'eliminazione della meflochina e dei suoi metaboliti è limitata dall'emodialisi.

- Elenco degli eccipienti

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

Data della prima autorizzazione: giugno 1992

Rinnovo dell'autorizzazione: giugno 2010

- DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2013