

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lariam 250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is mefloquine. Het is aanwezig onder de vorm van mefloquinehydrochloride (274,09 mg), wat overeenkomt met 250 mg mefloquine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij het voorschrijven van middelen tegen malaria verdient het aanbeveling rekening te houden met de adviezen die door de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu worden verstrekt in overeenstemming met de aanbevelingen van de Wereld Gezondheids Organisatie.

Chemoprophylaxe, behandeling en eerste-hulp behandeling van malaria.

Chemoprophylaxe : Chemoprophylaxe met Lariam wordt aanbevolen voor reizigers die zich begeven naar gebieden waar malaria heerst, en vooral gebieden, waar een hoog risico bestaat op infectie door *P. falciparum* stammen, die resistent zijn tegen andere middelen tegen malaria. De laatste aanbevelingen terzake kunnen worden aangevraagd bij het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen, Nationalestraat 155, 2000 Antwerpen (tel. 0900/10110 Travelphone).

Behandeling : Lariam is aangewezen voor de perorale behandeling van malaria, vooral wanneer de malaria wordt veroorzaakt door *P. falciparum* stammen, die resistent zijn tegen andere middelen tegen malaria. Lariam kan ook worden gebruikt voor de behandeling van malaria ten gevolge van *P. vivax* en van gemengde malaria (zie rubriek 4.2). Aangezien de gevoeligheid van de parasieten geografisch en in de tijd kan verschillen, wordt aanbevolen om bij de behandeling de nationale en internationale richtlijnen te volgen.

Eerste-hulp behandeling : Lariam wordt eveneens voorgeschreven aan reizigers als eerste-hulp geneesmiddel, om mee te nemen en als spoedmaatregel in te nemen voor de behandeling van een vermoedelijke aanval van malaria, wanneer een snelle hulpverlening binnen de 24 uren door een arts niet mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

WAARSCHUWING :

Verwarring tussen de doses voor preventie en de doses voor behandeling houdt een risico op ongevallen in.

De toediening van een oplaaddosis kan gepaard gaan met een toename van de bijwerkingen.

Mefloquine heeft een bittere en verbrande smaak. De tabletten Lariam moeten in hun geheel worden ingeslikt met minstens één glas vloeistof. Voor toediening aan kleine kinderen en aan patiënten die de hele tabletten niet kunnen inslikken, kunnen deze worden verbrijzeld en in suspensie gebracht in wat water, melk of een andere alcoholvrije drank.

Wanneer de chemoprophylaxe met Lariam mislukt, dient men met zorg te evalueren welk antimalariamiddel moet gebruikt worden voor de behandeling. Wat het gebruik van halofantrine betreft, zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5.

Chemoprophylaxe

Standaardposologie

De aanbevolen chemoprophylactische dosis van Lariam bedraagt ongeveer 5 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per week.

Lichaamsgewicht	Dosis
5-20 kg	¼ tablet
>20-30 kg	½ tablet
>30-45 kg	¾ tablet
> 45 kg	1 tablet

Om ervoor te zorgen dat mefloquine goed wordt verdragen, voor aankomst in een endemisch gebied, is het raadzaam om 10 dagen voor vertrek te starten met de mefloquine-chemoprophylaxe (d.w.z. de eerste inname 10 dagen voor vertrek en de tweede inname 3 dagen voor vertrek). De volgende doses moeten één keer per week worden ingenomen (op een vaste dag).

Bij kinderen jonger dan 3 maanden of die minder dan 5 kg wegen, is de ervaring met Lariam beperkt. De posologie voor kinderen werd geëxtrapoleerd op basis van de aanbevolen dosis bij volwassenen (zie rubriek 5.2).

Bijzondere posologie

Voor reizigers die op het laatste ogenblik moeten vertrekken naar gebieden met hoog risico en die de chemoprophylaxe niet kunnen starten ten minste 1 week voor hun aankomst in de endemische zone, is de toediening van een "oplaaddosis" aanbevolen. Deze bestaat in een dagelijks toegediende weekdosis gedurende 3 opeenvolgende dagen, daarna gevolgd door de standaard wekelijkse dosis.

Dag 1	1e dosis
Dag 2	2e dosis
Dag 3	3e dosis
Daarna	standaard wekelijkse dosis

Wanneer de reiziger ook een ander geneesmiddel inneemt, is het ook wenselijk de chemoprophylaxe in te stellen 2 tot 3 weken vóór het vertrek om na te gaan of de combinatie van de geneesmiddelen goed wordt verdragen (zie rubriek 4.5).

Om het risico op ontwikkeling van malaria na het verlaten van de endemische zone te verkleinen, wordt de chemoprophylactische behandeling nog gedurende 4 bijkomende weken voortgezet om een voldoende bloedspiegel te verzekeren wanneer de merozoïeten uit de lever komen.

Behandeling

Standaardposologie

Voor niet-immune patiënten wordt een totale curatieve dosis van 20-25 mg/kg lichaamsgewicht mefloquine aanbevolen.

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis	Verdeelde dosis (*)
5-10 kg		½-1 tablet
>10-20 kg	1-2 tabletten	
>20-30 kg	2-3 tabletten	2+1
>30-45 kg	3-4 tabletten	2+2
>45-60 kg	5 tabletten	3+2
>60 kg	6 tabletten	3+2+1

* De verdeling van de totale therapeutische dosis in 2-3 innamen om de 6 tot 8 uren kan het optreden en de ernst van de ongewenste effecten verminderen.

Bij kinderen jonger dan 3 maanden of die minder dan 5 kg wegen, is de ervaring met Lariam beperkt.

Men heeft geen specifieke ervaring met totale doses van meer dan 6 tabletten bij patiënten met een zeer hoog lichaamsgewicht.

Bijzondere posologie

Als zorgstandaard voor de behandeling van malaria door *P. falciparum* wordt een artemisinine-gebaseerde combinatietherapie (ACT) aanbevolen, ongeacht het gebied of waar de infectie werd opgelopen. Het verdient aanbeveling de partnermolecule mefloquine op te nemen in de ACT. Combinatietherapieën op basis van artemisinine moeten minstens 3 dagen van behandeling met een artemisininederivaat omvatten. Bij het voorschrijven van een middel tegen malaria dient men steeds rekening te houden met de modellen van plaatselijke resistentie in het gebied of waar de infectie zich voordeed.

Bij gedeeltelijk geïmmuniseerde patiënten, d.w.z. inwoners van endemische gebieden, moet ook een volledige standaard dosis worden gebruikt.

De patiënten die minder dan 30 minuten na de inname van het geneesmiddel braken, moeten een tweede volledige dosis innemen. Als de patiënt 30 tot 60 minuten na de inname braakt, moet een halve aanvullende dosis worden ingenomen.

Na een behandeling van malaria ten gevolge van *P. vivax* moet men als chemoprophylaxe tegen een recidief een 8-aminoquinoleïnderivaat (primaquine) toedienen om de hepatische vormen uit te schakelen.

Als een volledige behandelingscyclus met Lariam binnen 48 tot 72 uur geen verbetering geeft, zal men Lariam niet opnieuw geven en tot een alternatieve behandeling overgaan. Als de patiënt tijdens een periode van chemoprophylactische inname van Lariam een malaria-aanval doormaakt, moet zorgvuldig worden overwogen met welk middel tegen malaria deze aanval moet worden behandeld. Wat het gebruik van halofantrine betreft, zie rubrieken 4.4 en 4.5.

In geval van een ernstige acute malaria kan Lariam worden gegeven na een initiële behandeling van minstens 2-3 dagen met kinine intraveneus. Interacties die bijwerkingen veroorzaken, kunnen grotendeels worden vermeden door minstens 12 uur na de laatste toediening van kinine te wachten.

De patiënten moeten gewaarschuwd worden dat een behandeling tegen malaria die doeltreffend is gebleken, de kans op herinfectie of heropflakking niet uitsluit.

Eerste-hulp behandeling

Lariam kan worden voorgeschreven om te worden gebruikt als eerste-hulp geneesmiddel, wanneer een snelle medische hulpverlening binnen de 24 uren na het optreden van de symptomen niet mogelijk is. De behandeling begint dan met een dosis van ongeveer 15 mg/kg (hetzij 3 tabletten Lariam bij patiënten van 45 kg of meer). Als de patiënt niet binnen 24 uur door een arts kan worden onderzocht, moet een tweede fractie van de totale curatieve dosis (2 tabletten bij patiënten van 45 kg of meer) 6-8 uur later worden ingenomen, althans als er geen ernstige bijwerkingen zijn opgetreden. Patiënten die meer dan 60 kg wegen, moeten nog een extra tablet innemen 6-8 uur na de tweede inname. (Zie aanbevolen dosis voor de behandeling in de rubriek 4.2).

De patiënten aanraden zodra mogelijk een arts te raadplegen, ook als ze zich volledig hersteld voelen, om de vermoedelijke diagnose te bevestigen of te weerleggen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of gerelateerde producten (bijv. kinine of kinidine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Chemoprophylaxe bij patiënten met een depressie, voorgeschiedenis van depressie, algemene angststoornis, psychose, zelfmoordpogingen, suicidale gedachten en gedrag waarbij men zichzelf in gevaar brengt, schizofrenie of andere psychiatrische aandoeningen, of met een voorgeschiedenis van convulsies (ongeacht de herkomst) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Halofantrine mag niet gelijktijdig worden gebruikt met mefloquine (als chemoprophylaxe of als therapeutische behandeling van malaria) of binnen 15 weken na de laatste dosis mefloquine, vanwege het risico op een potentieel fatale verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van zwartwaterkoorts ('Blackwater fever'), een complicatie van malaria falciparum met massieve intravasculaire hemolyse die leidt tot hemoglobinurie.
- Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 4.8)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neuro-psychiatrische bijwerkingen

Mefloquine kan psychiatrische symptomen veroorzaken, waaronder angststoornissen, paranoia, depressie, hallucinaties en psychose. Psychiatrische symptomen zoals insomnia, abnormale dromen/nachtmerries, acute angst, depressie, rusteloosheid of verwardheid moeten worden beschouwd als een voorbode voor ernstigere symptomen (zie rubriek 4.8). Er zijn gevallen gemeld van zelfmoord, suïcidale gedachten en gedrag waarbij men zichzelf in gevaar brengt, zoals zelfmoordpogingen (zie rubriek 4.8). Patiënten die mefloquine gebruiken als malaria-chemoprophylaxe moeten geadviseerd worden om onmiddellijk met het gebruik van mefloquine te stoppen en een arts te raadplegen indien neuro-psychiatrische symptomen of veranderingen in de geestestoestand optreden, zodat mefloquine kan worden vervangen door een ander middel ter preventie van malaria. Bijwerkingen kunnen optreden na het staken van het gebruik van dit geneesmiddel. Bij een klein aantal patiënten is gemeld dat neuro-psychiatrische reacties (bv. depressie, duizeligheid of vertigo en evenwichtsverlies) konden aanhouden gedurende een aantal maanden of langer, zelfs na het staken van behandeling met dit geneesmiddel. Om het risico op deze bijwerkingen te beperken mag mefloquine niet als chemoprophylaxe worden gebruikt bij patiënten met psychische stoornissen of een voorgeschiedenis van psychische stoornissen zoals depressie, angststoornissen, schizofrenie of andere psychische aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Overgevoeligheid

Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden, variërend van milde huidreacties tot anafylaxie (zie rubriek 4.8).

Cardiotoxiciteit

Gelijktijdige toediening van mefloquine en gerelateerde geneesmiddelen (bijv. kinine, kinidine en chloroquine) kan leiden tot electrocardiografische afwijkingen (zie rubriek 4.5).

Vanwege het risico op een potentieel fatale verlenging van het QTc-interval dient halofantrine niet gelijktijdig met mefloquine (als chemoprophylaxe of als therapeutische behandeling van malaria) of binnen 15 weken na de laatste dosis mefloquine te worden gegeven. Als gevolg van een stijging van de plasmaconcentraties en een toename van de eliminatie-halfwaardetijd van mefloquine bij gelijktijdig gebruik met ketoconazol, kan het risico op QTc-verlenging ook verwacht worden wanneer ketoconazol gelijktijdig gebruikt wordt met mefloquine (als chemoprophylaxe of als therapeutische behandeling van malaria) of binnen 15 weken na de laatste dosis mefloquine (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Patiënten moeten het advies krijgen om een arts te raadplegen als verschijnselen van hartritmestoornissen of hartkloppingen optreden tijdens chemoprophylaxe met mefloquine. Dergelijke verschijnselen kunnen in zeldzame gevallen voorafgaan aan ernstige cardiologische bijwerkingen.

Epilepsie

Mefloquine kan bij patiënten met epilepsie de kans op convulsies doen toenemen. Mefloquine dient derhalve alleen aan dergelijke patiënten te worden voorgeschreven voor een therapeutische behandeling (en niet voor bijv. 'stand by'-behandeling) en uitsluitend indien daar dwingende medische redenen voor zijn (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van mefloquine en anti-epileptica (bijv. valproïnezuur, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne) kunnen de plasmaspiegels van het anti-epilepticum dalen, waardoor de beheersing van convulsies kan verminderen. Daarom moeten bij patiënten die gelijktijdig mefloquine en anti-epileptica gebruiken (waaronder de eerder genoemde middelen), de bloedspiegels van de anti-epileptica gecontroleerd worden en zo nodig moet de dosering bijgesteld worden.

Gelijktijdig gebruik van mefloquine en middelen waarvan bekend is dat zij de epileptogene drempel verlagen (antidepressiva zoals tricyclische of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), bupropion, antipsychotica, tramadol, chloroquine of sommige antibiotica) kan het risico op convulsies doen toenemen (zie rubriek 4.5).

Neuropathie

Gevalen van polyneuropathie (gebaseerd op neurologische symptomen zoals pijn, branderig gevoel, gevoelsstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie) zijn gemeld bij patiënten die mefloquine kregen.

Behandeling met mefloquine moet worden gestaakt als de patiënt verschijnselen van neuropathie ervaart, zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, gevoelsverlies en/of spierzwakte, om het ontstaan van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Oogaandoeningen

Iedere patiënt die zich meldt met een visuele stoornis moet worden doorverwezen naar een arts, aangezien bij bepaalde stoornissen (zoals netvlies-aandoeningen of optische neuropathie) de behandeling met mefloquine mogelijk moet worden gestaakt.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan de eliminatie van mefloquine vertraagd zijn, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van mefloquine en een hoger risico op bijwerkingen.

Verminderde nierfunctie

Vanwege beperkte gegevens, dient mefloquine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie..

Pneumonitis

Pneumonitis met een mogelijke allergene etiologie is gemeld bij patiënten die mefloquine gebruikten (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie verschijnselen zoals dyspneu, droge hoest of koorts enz. optreden tijdens het gebruik van mefloquine, moeten het advies krijgen om een arts te raadplegen voor medisch onderzoek.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Er zijn gevallen van agranulocytose en aplastische anemie gemeld tijdens gebruik van mefloquine (zie rubriek 4.8).

CYP3A4-remmers en -inductoren

Remmers en inductoren van het iso-enzym CYP3A4 kunnen de farmacokinetiek/metabolisatie van mefloquine veranderen, wat kan leiden tot een verhoging of verlaging van de mefloquine-plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5).

Interactie met vaccins

Wanneer mefloquine gelijktijdig wordt gebruikt met orale levende tyfusvaccins kan een verzwakking van de immunisatie niet worden uitgesloten. Vaccinaties met orale verzwakte levende bacteriën dienen daarom ten minste 3 dagen voor de eerste dosis van mefloquine afgerond te zijn (zie rubriek 4.5).

Langdurig gebruik

Dit middel werd bij klinische studies niet langer toegediend dan voor een periode van een jaar. Als het middel gedurende een langere periode zal worden gebruikt, dan moeten periodieke controles, waaronder leverfunctietesten en periodieke oogheelkundige onderzoeken, worden uitgevoerd.

Galactoseintolerantie

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Geografische geneesmiddelenresistentie

Er treden geografische geneesmiddelenresistentiepatronen op voor *P. falciparum*. De keuzevoorkeur voor malaria-chemoprophylaxe kan verschillen per

regio. Er is resistentie gemeld van *P. falciparum* voor mefloquine, voornamelijk in regio's in Zuidoost-Azië waar resistentie voor meerdere geneesmiddelen optreedt. Kruisresistentie tussen mefloquine en halofantrine en kruisresistentie tussen mefloquine en kinine is in sommige regio's waargenomen. Raadpleeg een gezaghebbend nationaal expertisecentrum voor actueel advies over geografische resistentiepatronen.

Hypoglycemie

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van hypoglycemie bij patiënten met aangeboren hyperinsulinemische hypoglycemie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halofantrine

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van halofantrine tijdens behandeling met mefloquine (als chemoprophylaxe of als therapeutische behandeling van malaria) of binnen 15 weken na de laatste dosis van mefloquine, een significante verlenging van het QTc-interval veroorzaakt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Klinisch significante QTc-verlenging is niet gezien bij het gebruik van mefloquine alleen.

Ketoconazole

Gezien de stijging van de plasmaconcentraties en de eliminatiehalfwaardetijd van mefloquine bij gelijktijdige toediening met ketoconazol is er ook een risico op verlenging van het QTc te verwachten als ketoconazol wordt ingenomen tijdens een behandeling met Lariam voor de chemoprophylaxe of de behandeling van malaria, en binnen 15 weken na de laatste toediening van Lariam (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen

Gelijktijdig gebruik van mefloquine met gerelateerde producten (bijv. kinine of kinidine) kan electrocardiografische afwijkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de prikkelgeleiding van het hart beïnvloeden (bijv. anti-aritmica of β -blokkers, calciumantagonisten, antihistaminica of H₁-blokkerende stoffen, tricyclische antidepressiva en fenothiazines) kan ook bijdragen aan verlenging van het QTc-interval.

Anti-epileptica en geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen

Patiënten die gelijktijdig mefloquine en anti-epileptica gebruikten (bijv. valproïnezuur, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne) hadden minder beheersing van convulsies en lagere plasmaspiegels van het anti-epilepticum dan verwacht. Een doseringsaanpassing van de anti-epileptica kan daarom in sommige gevallen noodzakelijk zijn.

Gelijktijdig gebruik van mefloquine en geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de epileptogene drempel verlagen (antidepressiva zoals tricyclische of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), bupropion, antipsychotica, tramadol, chloroquine of sommige antibiotica) kan het risico op convulsies doen toenemen.

Andere interacties/ CYP3A4-remmers en -inductoren

Mefloquine remt of induceert het cytochroom-P450-enzymstelsel niet. Het is daarom niet te verwachten dat de metabolisatie van geneesmiddelen die gelijktijdig met mefloquine worden gebruikt wordt beïnvloed. Echter, inductoren (rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz) of remmers van het iso-enzym CYP3A4 kunnen de farmacokinetiek/de metabolisatie van mefloquine veranderen, wat kan leiden tot een verhoging of verlaging van de mefloquine-plasmaconcentratie. De klinische gevolgen van deze effecten zijn onbekend en daarom is nauwgezet klinisch toezicht noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Interactie met vaccins

Wanneer mefloquine gelijktijdig wordt gebruikt met orale levende tyfusvaccins kan een verzwakking van de immunisatie niet worden uitgesloten. Vaccinaties met oraal verzwakte levende bacteriën moeten daarom tenminste drie dagen voor de eerste dosis mefloquine afgerond zijn (zie rubriek 4.4).

Gerelateerde geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van Lariam en andere verwante producten (bv. kinine, kinidine en chloroquine) kan electrocardiografische afwijkingen veroorzaken en het risico op convulsies verhogen (zie rubriek 4.2).

Andere geneesmiddeleninteracties zijn niet bekend. Desondanks dienen de effecten van mefloquine op reizigers die co-medicatie gebruiken, in het bijzonder anticoagulantia of antidiabetica, voor vertrek gecontroleerd te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Mefloquine is teratogeen bij ratten en muizen en embryotoxisch bij konijnen; in de uitgebreide klinische ervaring met Lariam als chemoprophylactische behandeling werden evenwel geen teratogene of embryotoxische effecten waargenomen.

Om die reden:

- Moeten, omwille van de ernst van malaria tijdens zwangerschap, zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger wensen te worden, ontraden worden om te reizen naar streken waar dit vaak voorkomt. Men kan chemoprophylactische behandeling met mefloquine overwegen, ongeacht de duur van de zwangerschap, maar met strikte inachtnaam van de aanwijzingen.
- Is gebruik van mefloquine als curatieve behandeling bij zwangere vrouwen beperkt tot de behandeling van acute, niet-gecompliceerde malaria wanneer kinine gecontraïndiceerd is of in geval van resistentie van plasmodium falciparum tegen kinine.

Chemoprophylaxe van malaria met Lariam is geen indicatie voor zwangerschapsonderbreking mocht onverwacht toch een zwangerschap optreden. Raadpleeg actuele nationale en internationale richtlijnen voor het gebruik van mefloquine tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Mefloquine wordt in de moedermelk uitgescheiden in kleine hoeveelheden, waarvan de activiteit niet gekend is. Uit voorzorg moet mefloquine vermeden worden bij vrouwen die borstvoeding geven. Raadpleeg actuele nationale en internationale richtlijnen voor het gebruik van mefloquine tijdens het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Voorzichtigheid is geboden bij activiteiten waarvoor alertheid en fijne motorische coördinatie vereist zijn, zoals autorijden, besturen van vliegtuigen, bedienen van machines en diepzeeduiken. Dit aangezien duizeligheid, vertigo of evenwichtsverlies, of andere aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel en psychiatrische stoornissen gemeld zijn tijdens en na het gebruik van mefloquine. Deze effecten kunnen tevens na het staken van de behandeling optreden. Bij een klein aantal patiënten is gemeld dat duizeligheid of vertigo en evenwichtsverlies maanden konden aanhouden, of zelfs langer, zelfs na het staken van gebruik van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de dosering gebruikt voor therapeutische behandeling van acute malaria kunnen bijwerkingen van mefloquine moeilijk te onderscheiden zijn van de symptomen van de ziekte zelf.

Bij gebruik als chemoprophylaxe wordt het veiligheidsprofiel van mefloquine overwegend gekenmerkt door neuro-psychiatrische bijwerkingen.

Bijwerkingen kunnen ook optreden na het staken van het gebruik van dit geneesmiddel.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen van mefloquine bij chemoprophylaxe zijn misselijkheid, braken en duizeligheid. Misselijkheid en braken zijn over het algemeen mild en deze kunnen afnemen bij langdurig gebruik, ondanks de toename van mefloquine-plasmaspiegels. Bij een klein aantal patiënten is gemeld dat neuro-psychiatrische reacties (bv. depressie, duizeligheid of vertigo en evenwichtsverlies) konden aanhouden gedurende een aantal maanden of langer, zelfs na het staken van behandeling met dit geneesmiddel.

b) Tabel met bijwerkingen

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van bijwerkingen, gebaseerd op postmarketing-gegevens en een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met 483 patiënten die behandeld werden met mefloquine (Overbosch et al. 2001). De weergegeven frequenties in deze tabel zijn gebaseerd op de dubbelblinde, gerandomiseerde studie.

Bijwerkingen worden weergegeven in volgorde van frequentie per orgaansysteem, met de volgende definities voor de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Niet bekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare gegevens)

Binnen elk orgaansysteem zijn de bijwerkingen gerangschikt van de hoogste naar de laagste frequentie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen^{c)}

Niet bekend	Agranulocytose, aplastische anemie, leukopenie, leukocytose, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen^{c)}	
Niet bekend	Overgevoeligheid variërend van milde huiduitslag tot anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen a), b), c)	
Zeer vaak	Abnormale dromen, insomnia
Vaak	Angst, depressie
Niet bekend	Zelfmoord, poging tot zelfmoord, suïcidale gedachten en gedrag waarbij men zichzelf in gevaar brengt, bipolaire stoornis, psychotische stoornissen waaronder bijvoorbeeld waanvoorstellingen, depersonalisatie, manie en schizofrenie/schizofreniforme stoornis, paranoia, paniekaanvallen, verwardheid, hallucinaties, agressie, agitatie, rusteloosheid, stemmingswisselingen, concentratiestoornis
Zenuwstelselaandoeningen a), b), c)	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Niet bekend	Encefalopathie, verlamming van de schedelzenuwen, convulsies, amnesie (soms langdurig aanhoudend voor meer dan 3 maanden), syncope, spraakstoornis, geheugen beperking, evenwichtsstoornis, stapstoornissen, perifere motorische neuropathie (inclusief paresthesie, tremor en ataxie), perifere sensorische neuropathie, slaperigheid
Affections oculaires^{c)}	
Vaak	Visuele beperking
Niet bekend	Cataract, retinale aandoeningen en optische neuropathie die vertraagd kunnen optreden tijdens of na behandeling, wazig zien
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vaak	Vertigo
Niet bekend	Vestibulaire aandoeningen waaronder tinnitus, gedeeltelijke doofheid (soms langdurig), gehoorbeperking en hyperacusis
Hartaandoeningen^{c)}	
Niet bekend	AV blok, tachycardie, palpitatie, bradycardie, onregelmatig hartritme, extrasystolen, andere tijdelijke geleidingsaandoening
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Cardiovasculaire aandoening (hypotensie, hypertensie, opvliegers)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen^{c)}	
Niet bekend	Pneumonie, pneumonitis van mogelijk allergene etiologie, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, diarree, buikpijn, braken
Niet bekend	Pancreatitis, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen^{c)}	
Niet bekend	Leverfalen, hepatitis, geelzucht, asymptomatische tijdelijke verhoogde transaminases (ALAT, ASAT, G-GT)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Pruritus

Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, uitslag, erytheem, urticaria, alopecia, hyperhidrosis
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	
Niet bekend	Spierzwakte, spierspasmen, myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Oedeem, pijn op de borst, asthenie, malaise, vermoeidheid, rillingen, pyrexie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Acuut nierfalen, nefritis, verhoogd creatininegehalte in het bloed

a) Soms is gemeld dat deze symptomen aanhouden lang nadat mefloquine werd gestaakt.

b) Zie rubriek 4.8 c).

c) Zie rubriek 4.4

c) **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

Neuropsychiatrische bijwerkingen

Indien neuro-psihiatrische symptomen of veranderingen in de geestestoestand optreden tijdens mefloquine-chemoprophylaxe, moeten patiënten geadviseerd worden om onmiddellijk met het gebruik van mefloquine te stoppen en een arts te raadplegen, zodat mefloquine kan worden vervangen door een ander middel ter preventie van malaria (zie rubriek 4.4).

Slaapstoornissen en abnormale dromen/nachtmerries

Abnormale dromen en insomnia zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen van mefloquine. Om die reden moet rekening gehouden worden met de significantie ervan bij de algemene beoordeling van patiënten die reacties of veranderingen in hun mentale toestand melden bij gebruik van mefloquine (zie omkaderde tekst rubriek 4.4).

In vitro- en in vivo-studies toonden geen hemolyse geassocieerd met G6PD-deficiëntie aan.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

In geval van overdosering van mefloquine kunnen de reacties die in rubriek 4.8 worden beschreven, nog in sterkere mate optreden.

Behandeling

Bij overdosering van mefloquine moeten de patiënten een ondersteunende en symptomatische behandeling krijgen. Er zijn geen specifieke antidota. Het gebruik van orale actieve kool kan overwogen worden, om de absorptie van mefloquine te beperken, binnen 1 uur na inname van de overdosis. De hartfunctie (ECG indien mogelijk) en de neuropsychiatrische toestand gedurende minstens 24 uur volgen. Een intensieve ondersteunende en symptomatische behandeling geven naargelang het geval, vooral bij cardiovasculaire stoornissen. Eliminatie van mefloquine en metabolieten is beperkt middels hemodialyse.
Antigifcentrum : 070/245.245.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : methanolquinoline, antimalariamiddel, antiprotozoair middel, antiparasitair middel, ATC-code : P01BC02
Lariam werkt in op de aseksuele intra-erythrocytaire vormen van de malariaparasieten bij de mens : Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae en P. ovale.

Lariam is ook actief op malariaparasieten die resistent zijn tegen andere middelen tegen malaria, zoals chloroquine, proguanil, pyrimethamine en de combinaties pyrimethamine-sulfamide.

Resistentie van P. falciparum tegen mefloquine werd gesignaleerd, hoofdzakelijk in streken met multiresistenties in Zuidoost-Azië. Kruisresistentie tussen mefloquine en halofantrine en tussen mefloquine en kinine werd in bepaalde streken waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde volwassenen werd de absolute biologische beschikbaarheid van mefloquine per os niet bepaald. In vergelijking met een orale oplossing bedroeg de biologische beschikbaarheid van de tabletvorm meer dan 85 %. Voedingsmiddelen verhogen significant de snelheid en de graad van absorptie, zodat de biologische beschikbaarheid met ongeveer 40 % toeneemt. De plasmaconcentratie bereikt een piek 6 tot 24 uur (mediaan : ongeveer 17 uur) na één enkele dosis Lariam. De piekplasmaconcentraties, uitgedrukt in microgram per liter, stemmen ongeveer overeen met de dosis, uitgedrukt in milligram (bv. een éénmalige dosis van 1000 mg geeft een maximale concentratie van 1000 µg/l). Bij inname van 250 mg eenmaal per week worden de piekplasmaconcentraties in steady state van 1000-2000 µg/l na 7 tot 10 weken bereikt.

Distributie

Bij gezonde volwassenen bedraagt het ogenschijnlijke distributievolume ongeveer 20 l/kg, hetgeen wijst op een goede weefseldistributie. De ophoping van mefloquine in de besmette erythrocyten kan leiden tot een verhouding concentratie in de rode bloedcellen/plasmaconcentratie van ongeveer 2. De eiwitbinding van mefloquine bedraagt ongeveer 98%. Volgens de klinische ervaring bedraagt de minimale plasmaconcentratie van mefloquine voor de onderdrukking van de parasiet ongeveer 600 µg/l.

Mefloquine passeert de placenta-barrière. De excretie in de moedermelk lijkt minimaal (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Mefloquine wordt in de lever sterk gemetaboliseerd door cytochroom P450. In in-vitro- en in-vivostudies waren er sterke aanwijzingen dat CYP3A4 de belangrijkste isovorm is. Bij de mens werden twee metabolieten geïdentificeerd. De hoofdm metaboliet, 2,8-bis-trifluoromethyl-4-quinolinecarboxyl-zuur, is inactief op P. falciparum. In een studie bij gezonde vrijwilligers verscheen de carboxylzuur-metaboliet in het plasma 2 tot 4 uur na een eenmalige orale dosis. De piekplasmaconcentraties van de metaboliet zijn ongeveer 50% hoger dan deze van mefloquine en worden na 2 weken bereikt. Daarna dalen de plasmaspiegels van de hoofdm metaboliet en van mefloquine met dezelfde snelheid. De oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdcurve (AUC) van de hoofdm metaboliet is 3 tot 5 maal groter dan de AUC van mefloquine. De andere metaboliet, een alcohol, is slechts in zeer kleine hoeveelheid aanwezig.

Eliminatie

In meerdere studies bij gezonde volwassenen bedroeg de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 2 tot 4 weken, met een gemiddelde van ongeveer 3 weken. De totale klaring, hoofdzakelijk via de lever, bedraagt ongeveer 30 ml/min. Het werd bewezen dat mefloquine hoofdzakelijk in de gal en de faeces wordt uitgescheiden. Bij vrijwilligers bedraagt de excretie van onveranderd mefloquine en zijn belangrijkste metaboliet in de urine respectievelijk ongeveer 9 en 4% van de dosis. De concentratie van andere metabolieten kon in de urine niet worden gemeten.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Bij kinderen en bejaarden vertoonden de farmacokinetische parameters van mefloquine geen leeftijdsgebonden veranderingen.

Daarom werd de posologie bij kinderen geëxtrapoleerd op basis van de aanbevolen dosis bij volwassenen.

Aangezien slechts een klein gedeelte van het geneesmiddel door de nieren wordt uitgescheiden, werd geen enkele farmacokinetische studie uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Mefloquine en zijn voornaamste metaboliet worden niet noemenswaardig geëlimineerd door hemodialyse. Bij dialysepatiënten is geen bijzondere aanpassing van de chemoprophylactische dosis nodig om gelijkaardige plasmaspiegels te verkrijgen als bij gezonde personen.

Zwangerschap heeft op klinisch vlak geen noemenswaardig effect op de farmacokinetiek van mefloquine.

Farmacokinetische verschillen werden waargenomen tussen verschillende volkeren. Maar in de praktijk zijn deze variaties te verwaarlozen in vergelijking met de verschillen in gevoeligheid van de parasiet voor mefloquine en de vatbaarheid van de gastheer voor de parasiet onder invloed van de immuniteit.

Bij langdurige chemoprophylaxe verandert de eliminatiehalfwaardetijd van mefloquine niet.

Bij zwaar zieke patiënten, zoals deze met cerebrale malaria, kan het gebeuren dat mefloquine onvolledig wordt geabsorbeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies over chronische toxiciteit met hoge dosissen bij knaagdieren en honden werden observaties compatibel met een fosfolipidose uitgevoerd op het niveau van verschillende organen (lever, lymfatisch weefsel, oog). Deze observaties zijn in overeenstemming met de lange halfwaardetijd en de toename van mefloquine in de weefsels. Bij de aap werd geen enkel constant effect opgemerkt. Mefloquine gaat door de placenta en is teratogeen in geval van toediening van hoge dosissen bij ratten en muizen in het begin van de dracht. Bij het konijn werden er embryotoxische effecten waargenomen in vergelijkbare condities. Bij mannelijke ratten werden onomkeerbare fertiliteitsveranderingen geobserveerd bij hoge dosissen: deze wijzigingen waren omkeerbaar bij lage dagelijkse dosissen (zie rubriek 4.6). In een serie in vitro en in vivo tests was mefloquine niet mutageen. Deze was niet kankerverwekkend in studies aangaande levenslange toediening bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, lactose, crospovidon, maïszetmeel, ammoniumcalciumalgiinaat, poloxameer, talk, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een doosje Lariam bevat 8 tabletten (met gekruiste breukgleuven) in blisterverpakking (alu/alu).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, B-1070 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE149073

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

16/10/1989 / 23/01/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/02/2018