

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lariam tabletten 250 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat als werkzame stof 274,09 mg mefloquinehydrochloride, overeenkomend met 250 mg mefloquine.

Bevat lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot crèmekleurige, cilindrische tabletten van ongeveer 12,1 mm in diameter en 3,7 mm in hoogte met de opdruk LA-RI-AM-CP op de ene zijde en een breukkruis aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De gevoeligheid van parasieten voor geneesmiddelen kan verschillen per geografische regio en kan veranderen in de loop van de tijd. Daarom dient men bij het voorschrijven van antimalariamiddelen rekening te houden met de richtlijnen die door het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) in overeenstemming met de richtlijnen van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) zijn uitgevaardigd.

Therapeutische behandeling van malaria en malaria-chemoprophylaxe

Therapeutische behandeling: mefloquine is bestemd voor de orale behandeling van malaria, in het bijzonder wanneer deze wordt veroorzaakt door *P. falciparum*-stammen die resistent zijn tegen andere antimalariamiddelen (zie rubriek 4.4). Mefloquine kan ook worden toegepast voor de behandeling van *P. vivax* en gemengde malaria.

Chemoprophylaxe: mefloquine wordt aanbevolen voor reizigers naar malariagebieden waar een groot infectierisico bestaat voor stammen van *P. falciparum* die resistent zijn tegen andere antimalariamiddelen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Mefloquine heeft een bittere en enigszins branderige smaak. Lariam tabletten dienen bij voorkeur in hun geheel te worden ingenomen, bij voorkeur na de maaltijd, met ten minste één glas vloeistof.

Voor toediening aan kleine kinderen en personen die niet in staat zijn de hele tablet door te slikken kunnen de tabletten worden gebroken en gesuspenderd in een beetje water, melk of een andere drank.

Dosering: therapeutische behandeling

De aanbevolen totale therapeutische dosis van mefloquine voor zowel niet-immune als gedeeltelijk immune patiënten bedraagt 20-25 mg per kg lichaamsgewicht (zie tabel 1).

Tabel 1: Aanbevolen totale therapeutische dosering van Lariam tabletten in verhouding tot het lichaamsgewicht*

| Gewicht | Dosis |
|-----------|--|
| 5-20 kg** | ¼ tablet per 2,5-3 kg 1 tablet per 10-12 kg |
| >20-30 kg | 2-3 tabletten |
| >30-45 kg | 3-4 tabletten |
| >45-60 kg | 5 tabletten |
| >60 kg*** | 6 tabletten |

* Door de totale therapeutische dosering te splitsen in 2 of 3 doses met een afzonderlijk tijdsinterval van 6 tot 8 uur kunnen bijwerkingen worden voorkomen of de ernst ervan worden verminderd.

** De ervaring met Lariam bij zuigelingen die jonger zijn dan 3 maanden of minder dan 5 kg wegen, is beperkt.

*** Er is geen ervaring met toepassing van totale doseringen van meer dan 6 tabletten bij zeer zware patiënten.

Aan patiënten die binnen 30 minuten na inname van het geneesmiddel braken, dient een tweede volledige dosis te worden gegeven. Treedt het braken 30-60 minuten na een toediening op dan dient een additionele halve dosis te worden gegeven.

Na de behandeling van gemengde *P. falciparum*/*P. vivax* malaria met Lariam moet een recidief-chemoprophylaxe met een 8-aminoquinolinederivaat (bijvoorbeeld primaquine) worden overwogen om de levervormen van *P. vivax* te elimineren.

Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen indien een volledige behandelingskuur met Lariam niet tot een verbetering binnen 48-72 uur leidt.

Lariam kan worden gegeven bij ernstige acute malaria na een inleidende kuur van kinine intraveneus gedurende ten minste 2-3 dagen. Interacties, die aanleiding geven tot bijwerkingen, kunnen voor een belangrijk deel worden voorkomen door een interval van ten minste 12 uur na de laatste kininedosis in acht te nemen.

Mefloquine is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria. Huidige (inter)nationale richtlijnen adviseren combinatietherapie voor ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria. Hierbij is een artemisinine-houdende combinatietherapie (ACT-therapie) de standaard behandeling in gebieden waar malaria endemisch is (WHO). Als onderdeel van een ACT-therapie wordt mefloquine gecombineerd met artesunaat. Binnen de ACT-therapie moet ten minste 3 dagen behandeld worden met een artemisininederivaat.

Patiënten dienen met de mogelijkheid rekening te houden, dat opnieuw een infectie of een verergering kan optreden na een effectieve antimalariabehandeling.

'Stand by'-behandeling:

Lariam kan bij volwassenen worden voorgeschreven als "stand by"-geneesmiddel indien directe medische hulp niet voorhanden is. De zelfbehandeling dient te worden begonnen met een initiële dosis van circa 15 mg per kg lichaamsgewicht; voor patiënten die 45 kg of meer wegen, dient de initiële

dosis derhalve 3 Lariam tabletten te bedragen. Mocht het niet mogelijk zijn binnen 24 uur professionele medische hulp te verkrijgen en er treden geen ernstige bijwerkingen op, dan dient een tweede gedeelte van de totale therapeutische dosering (2 tabletten bij patiënten die 45 kg of meer wegen) 6 tot 8 uur later te worden ingenomen. Patiënten, die zwaarder zijn dan 60 kg, dienen een extra tablet 6 tot 8 uur na de tweede dosis in te nemen (zie voorgaande passage). Patiënten moet worden aangeraden een arts te raadplegen bij de eerste gelegenheid die zich voordoet, ook indien zij menen volledig hersteld te zijn.

Het wordt aanbevolen de profylactische behandeling één week na de beëindiging van de "stand by"-behandeling te hervatten.

Dosering: chemoprofylaxe

De aanbevolen chemoprofylactische dosering van Lariam is ongeveer 5 mg per kg lichaamsgewicht één keer per week.

Het volgende doseringsschema kan als richtlijn dienen:

| Gewicht | Dosis |
|-------------|----------|
| 5 - 20 kg* | ¼ tablet |
| >20 - 30 kg | ½ tablet |
| >30 - 45 kg | ¾ tablet |
| >45 kg | 1 tablet |

*De ervaring met Lariam bij zuigelingen die jonger zijn dan 3 maanden of minder dan 5 kg wegen, is beperkt.

Ouderen

Er is geen specifieke doseringsaanpassing vereist voor ouderen.

Begin van de chemoprofylactische behandeling

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-chemoprofylaxe (d.w.z. de eerste inname 10 dagen voor vertrek en de tweede inname 3 dagen voor vertrek). De daaropvolgende doses moeten één keer per week worden ingenomen (op een vaste dag).

Mocht het niet mogelijk zijn om 10 dagen voor vertrek te starten, dan moet een oplaaddosis worden gegeven: de wekelijkse chemoprofylactische dosis wordt dan op 3 opeenvolgende dagen (dag 1, 2 en 3) ingenomen, op dag 8 en vervolgens wekelijks. Bijvoorbeeld: voor volwassenen en kinderen die zwaarder zijn dan 45 kg betekent dit 1 Lariam tablet (250 mg mefloquine) per dag gedurende 3 opeenvolgende dagen (dag 1, 2 en 3), gevolgd door 1 tablet op dag 8 en vervolgens elke week 1 tablet.

Het gebruik van een oplaaddosis kan geassocieerd zijn met een toename van de incidentie van bijwerkingen.

In bepaalde gevallen, bijvoorbeeld wanneer een reiziger andere geneesmiddelen gebruikt, kan het gewenst zijn 2-3 weken voor vertrek met de profylaxe te beginnen om er zeker van te zijn dat de combinatie van geneesmiddelen goed verdragen wordt.

Behandelduur

Wekelijkse doses dienen altijd op dezelfde dag van de week te worden ingenomen.

Om het malariarisico na het verlaten van een endemisch gebied te verkleinen, moet de chemoprofylaxe gedurende de daaropvolgende 4 weken worden voortgezet.

Indien chemoprophylaxe met Lariam faalt, dient zorgvuldig te worden nagegaan welk antimalariamiddel als therapie gebruikt kan worden. Voor het gebruik van halofantrine, zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of gerelateerde producten (bijv. kinine of kinidine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Chemoprophylaxe bij patiënten met een depressie, voorgeschiedenis van depressie, algemene angststoornis, psychose, zelfmoordpogingen, suïcidale 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 *P. falciparum*-malaria met heftige intravasculaire hemolyse wat 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 ook optreden na het staken van het gebruik van dit geneesmiddel. Bij een klein aantal patiënten is gemeld dat neuro-psychiatrische reacties (bijv. depressie, duizeligheid of vertigo en evenwichtsverlies) gedurende een aantal maanden of langer kunnen aanhouden, 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 psychiatrische stoornissen of een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen zoals depressie, angststoornissen, schizofrenie of andere psychiatrische 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 '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.

Gelijktijdige 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

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

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 optreden tijdens het gebruik van mefloquine, moeten het advies krijgen om contact op te nemen met een arts voor het ondergaan van een 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.

Galactose-intolerantie

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 geneesmiddelresistentiepatronen 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.

Hypoglykemie

Er moet rekening gehouden worden met het voorkomen van hypoglykemie bij patiënten met aangeboren hyperinsulinemische hypoglykemie.

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).

Kinine/ Kinidine

Gelijktijdig gebruik van mefloquine met gerelateerde geneesmiddelen (bijv. kinine of kinidine) kan electrocardiografische afwijkingen veroorzaken en de kans op convulsies verhogen (zie rubriek 4.4).

Ketoconazol

Als gevolg van een stijging van de plasmaconcentraties en toename van de eliminatie-halfwaardetijd van mefloquine na 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 4.4 en 5.2).

Andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen

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

Klinisch significante QTc-verlenging is niet gezien bij het gebruik van mefloquine alleen.

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 (zie rubriek 4.4).

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 ten minste 3 dagen voor de eerste dosis mefloquine afgerond zijn (zie rubriek 4.4).

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 was teratogeen bij muizen en ratten en embryotoxisch bij konijnen. Grote klinische ervaring met Lariam als profylactische behandeling heeft echter geen embryotoxisch of teratogeen effect laten zien.

- Vanwege de ernst van het optreden van malaria tijdens de zwangerschap moet zwangere vrouwen, of vrouwen die zwanger willen worden, afgeraden worden om te reizen in endemische gebieden. Profylactische behandeling met mefloquine kan overwogen worden ongeacht het trimester van de zwangerschap, maar enkel binnen de indicaties.

- Gebruik van mefloquine als curatieve behandeling bij zwangere vrouwen beperkt zich tot de behandeling van acute ongecompliceerde malaria wanneer kinine gecontra-indiceerd is of bij een resistentie van *P. falciparum* voor kinine.

In geval van een ongeplande zwangerschap wordt gebruik van malaria-chemoprophylaxe met mefloquine niet beschouwd als een indicatie voor het afbreken van de zwangerschap.

Raadpleeg actuele nationale en internationale richtlijnen voor het gebruik van mefloquine tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Mefloquine wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De effecten hiervan zijn onbekend. Als voorzorgsmaatregel 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 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 gedurende een aantal maanden of langer aanhielden, 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 neuropsychiatrische reacties (bijv. depressie, duizeligheid of vertigo en evenwichtsverlies) gedurende een aantal maanden of langer kunnen aanhouden, zelfs na het staken van gebruik van dit geneesmiddel.

b) Tabel met bijwerkingen

In onderstaande tabel (tabel 2) wordt een overzicht gegeven van bijwerkingen, gebaseerd op postmarketing-gegevens en een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met 483 patiënten die behandeld werden met mefloquine. 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 elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Niet bekend |
|--|----------------------------|-------------------------|---|
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen ³⁾ | | | agranulocytose, aplastische anemie, leukopenie, leukocytose, trombocytopenie |
| Immuunsysteem-aandoeningen ³⁾ | | | overgevoeligheid variërend van milde huiduitslag tot anafylaxie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | verminderde eetlust |
| Psychische stoornissen ^{1), 2), 3)} | abnormale dromen, insomnie | depressie, angst | zelfmoord, poging tot zelfmoord, suïcidale gedachten, gedrag waarbij men zichzelf in gevaar brengt, bipolaire stoornis, psychotische aandoening waaronder bijv. waanstoornis, depersonalisatie, manie en schizofrenie/schizofreniforme stoornis, paranoia, paniekaanvallen, verwardheid, hallucinaties, agressie, agitatie, rusteloosheid, stemmingswisselingen, concentratiestoornis |
| Zenuwstelselaandoeningen ^{1), 2), 3)} | | duizeligheid, hoofdpijn | encefalopathie, paralyse van de craniale zenuw, convulsies, amnesie (soms langdurig aanhoudend voor meer dan 3 maanden), syncope, spraakstoornis, geheugenbeperking, evenwichtsstoornis, |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Niet bekend |
|---|-----------|--|---|
| | | | loopstoornis, perifere motorische neuropathie (inclusief paresthesie, tremor en ataxie), perifere sensorische neuropathie, slaperigheid |
| Oogaandoeningen³⁾ | | visuele beperking | cataract, netvliesandoeningen en optische neuropathie die vertraagd kan optreden tijdens of na behandeling, wazig zien |
| Evenwichts-, orgaan- en ooraandoeningen | | vertigo | vestibulaire aandoeningen waaronder tinnitus, gedeeltelijke doofheid (soms langdurig), gehoorbeperking, hyperacusis |
| Hartaandoeningen³⁾ | | | AV blok, tachycardie, palpitatie, bradycardie, onregelmatig hartritme, extrasystolen, andere tijdelijke geleidingsaandoening |
| Bloedvataandoeningen | | | cardiovasculaire aandoening (hypotensie, hypertensie, opvliegers) |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen³⁾ | | | pneumonie, pneumonitis van mogelijk allergene etiologie, dyspneu |
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | | misselijkheid, diarree, buikpijn, braken | pancreatitis, dyspepsie |
| Lever- en galaandoeningen³⁾ | | | leverfalen, hepatitis, geelzucht, asymptomatische tijdelijke verhoogde transaminases (ALAT, ASAT, G-GT) |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | pruritus | stevens-johnson-syndroom, erythema multiforme, uitslag, erytheem, urticaria, alopecia, hyperhidrosis |
| Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en bot-aandoeningen | | | spierzwakte, spierspasmen, myalgie, artralgie |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | | acut nierfalen, nefritis, verhoogd creatininegehalte in het bloed |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | oedeem, pijn op de borst, asthenie, malaise, vermoeidheid, rillingen, pyrexie |

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

2) Zie rubriek 4.8 c)

3) Zie rubriek 4.4.

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neuro-psiحيatriche bijwerkingen:

Indien neuro-psiحيatriche 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. Daarom dient het belang hiervan meegenomen te worden in de algemene evaluatie van patiënten die reacties of wijzigingen in hun mentale status melden met het gebruik van mefloquine (zie de waarschuwing in het kader bij rubriek 4.4).

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

d) 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

In geval van overdosering met mefloquine kunnen de in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' genoemde bijwerkingen in versterkte mate optreden.

Behandeling

Na een mefloquine-overdosering moeten patiënten worden behandeld met symptomatische en ondersteunende zorg. Er is geen specifiek tegengif. Het gebruik van orale actieve kool kan overwogen worden, om de absorptie van mefloquine te beperken, binnen 1 uur na inname van de overdosis. Controleer gedurende ten minste 24 uur de hartfunctie (indien mogelijk met ECG) en de neuro-psychiatrische status. Geef, voor zover noodzakelijk, symptomatische en intensief ondersteunende behandeling, vooral bij cardiovasculaire aandoeningen. Eliminatie van mefloquine en metabolieten is beperkt middels hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: malariamiddel, ATC-code: P01BC02

Werkingsmechanisme

Mefloquine werkt op de aseksuele intra-erythrocytaire vormen van de menselijke malariaparasieten *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* en *P. ovale*. Mefloquine is ook werkzaam gebleken tegen malariaparasieten die resistent waren tegen andere antimalariamiddelen, zoals chloroquine, proguanil, pyrimethamine en pyrimethamine-sulfonamide combinaties. Kruisresistentie tussen mefloquine en halofantrine is waargenomen (zie ook rubriek 4.4).

Klinische ervaring

Verscheidene studies hebben uitgewezen dat mefloquine een effectief, profylactisch middel is voor reizigers die niet immuun zijn, met een werkzaamheid die overeenkomt met die van alternatieve middelen of combinaties. In verscheidene studies is de werkzaamheid van mefloquine onderzocht in de behandeling van *P. falciparum*. De combinatie van artesunaat en mefloquine resulteerde doorgaans in een hogere genezingsgraad en een beter koortscontrole dan mefloquine alleen. Een totale dosis van 25 mg/kg mefloquine en ten minste 10 mg/kg artesunaat gaf het beste resultaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van de werkzame stof

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van mefloquine is niet vastgesteld daar een intraveneuze vorm niet beschikbaar is. De biologische beschikbaarheid van de tabletvorm, vergeleken met de orale oplossing, was ruim 85%. De aanwezigheid van voedsel verhoogt de snelheid en mate van absorptie en vergroot de biologische beschikbaarheid met ongeveer 40%. De plasmaconcentratiepiek is 6-24 uur (gemiddeld ongeveer 17 uur) na een enkele dosis van Lariam. De maximale plasmaconcentraties in mcg/l zijn grofweg equivalent aan de dosis in milligrammen

(bijvoorbeeld een enkele dosis van 1000 mg geeft een maximumconcentratie van ongeveer 1000 mcg/l). Met een dosis van 250 mg één keer per week worden maximum steady state plasmaconcentraties van 1000-2000 mcg/l na 7-10 weken bereikt.

Distributie

Bij gezonde volwassenen bedraagt het schijnbare verdelingsvolume 13 tot 40 (gemiddeld 20) l/kg, hetgeen wijst op een uitgebreide weefselverdeling. Mefloquine kan accumuleren in erythrocyten met parasieten bij een erythrocyt/plasma concentratieverhouding van ongeveer 2. De eiwitbinding is ongeveer 98%. Klinisch onderzoek wijst op een minimale suppressieve plasmaconcentratie van mefloquine in de orde van 600 mcg/l. Mefloquine passeert de placenta; 4 dagen na eenmalige dosering van 250 mg zijn in de moedermelk concentraties van ca. 15% van de plasmaconcentraties gemeten.

Biotransformatie

Mefloquine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem. *In vitro* en *in vivo* studies suggereerden sterk dat CYP3A4 de meest betrokken isovorm is. Er zijn twee metabolieten van mefloquine bij de mens geïdentificeerd. De belangrijkste metaboliet, 2,8-bis-trifluoromethyl-4-quinolinecarboxylzuur, is niet werkzaam tegen *P. falciparum*.

In een studie bij gezonde vrijwilligers werd de carboxylzuurmetaboliet 2 tot 4 uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis mefloquine in het plasma gevonden. Na twee weken werden de maximale plasmaconcentraties van de metaboliet bereikt, die ongeveer 50% hoger waren dan de plasmaconcentraties van mefloquine. Daarna namen de concentraties in plasma van de belangrijkste metaboliet even snel af als die van mefloquine. De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC) van de belangrijkste metaboliet was 3 tot 5 keer groter dan die van de moedersubstantie. De andere metaboliet, een alcohol, was slechts aanwezig in geringe hoeveelheden.

Eliminatie

In 15 studies bij gezonde vrijwilligers varieerde de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van mefloquine tussen 2 en 4 weken, met een gemiddelde van circa 3 weken. De totale klaring, die hoofdzakelijk hepatisch verloopt, is in de orde van 30 ml/min. Mefloquine wordt hoofdzakelijk via de gal en de faeces uitgescheiden. Bij vrijwilligers bedroeg de renale excretie van onveranderd mefloquine en de belangrijkste metaboliet respectievelijk ongeveer 9% en 4% van de dosis. De concentraties van de andere metabolieten in de urine konden niet worden gemeten.

Farmacokinetiek in speciale klinische situaties

Bij kinderen en ouderen zijn geen relevante aan leeftijd gebonden veranderingen waargenomen. Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met *verminderde nierfunctie* omdat slechts een gering deel van het middel renaal wordt geëlimineerd. Mefloquine en zijn metaboliet worden nauwelijks verwijderd door hemodialyse.

Zwangerschap heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van mefloquine.

Gedurende *langetermijn chemoprophylaxe*, blijft de eliminatiehalfwaardetijd van mefloquine onveranderd.

Kenmerken bij patiënten

De resorptie van mefloquine kan bij ernstig zieke patiënten (zoals patiënten met hersenmalaria) onvolledig zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mefloquine is teratogeen bij ratten en muizen en embryotoxisch bij konijnen wanneer het in hoge doses (vijf- tot twintigmaal de aanbevolen humane dosis) wordt toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poloxameer 3800
Microkristallijn cellulose
Lactose
Maïszetmeel
Crospovidon
Ammoniumcalciumalginat
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De doordrukstrips in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium doordrukstrips: 8 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

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

RVG 11154

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 1986
Datum van laatste verlenging: 28 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 22 maart 2021