

Meflochina - P01BC02

Antimalarico. Metanolchinolina. Ha una lunga emivita. Brevettato nel 1977.

Studi di coorte senza controlli

- Balocco e Bonati (1992): 11 nati sani esposti nel 1° trimestre per profilassi antimalarica.
- Bricaire et al (1991), Vanhauwere et al (1998), Roche International Spontaneous Reporting System: su 476 nati esposti nel 1° trimestre, 24 presentavano difetti congeniti. Su 181 nati esposti nel periodo periconcezionale, 8 presentavano difetti congeniti.
- Phillips-Howard et al (1998): 99 esposizioni nel 1° trimestre a scopo profilattico: 9 aborti spontanei, nessun nato con difetti congeniti. 331 esposizioni dal Database Roche: 30 aborti spontanei, 16 nati con difetti congeniti. Alcuni dati sono comuni con lo studio di Vanhauwere et al (1998).
- Elefant et al (1991), TIS Parigi: 150 esposizione a meflochina: 43 IVG per motivi non medici, 24 aborti spontanei, 86 nati sani, 7 nati con difetti congeniti (nanismo tanatoforo; trisomia 13; trisomia 21; lagocefalia con ipotonia; idrocefalo; DIV con dismorfismo facciale e IUGR; inoltre ipo-agenesie degli arti multiple e agenesia del sacro in aborto spontaneo a 8 settimane).
- Smoak et al (1997), US Army: 72 soldatesse esposte in gravidanza durante la spedizione in Somalia. Esito sconosciuto in 19, 17 IVG per motivi non medici, 12 aborti spontanei, 1 mole vescicolare, 23 nati vivi tra cui nessun difetto congenito. Nessuna alterazione dello sviluppo psico-motorio a 1 un anno in 13 di questi bambini.
- Steketee et al (1996): 14 nati sani esposti nel 1° trimestre per la profilassi antimalarica.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Nosten et al (1999): studio svolto in Thailandia, 208 esposizioni a meflochina, 656 a chinina, 909 ad altri farmaci per il trattamento della malaria. 2.470 controlli non esposti. Aumento di rischio di natimortalità negli esposti a meflochina vs esposti a chinina (OR = 4.0; IC 95%: 1.4-11.6), vs esposti ad altri antimalarici (OR = 4.5; IC 95%: 1.6-13.1) e vs i controlli (OR = 3.1; IC 95%: 1.2-7.6). Non aumento di abortività, basso peso neonatale, ritardo neurologico o difetti congeniti (6 nati di cui 3 con difetto sconosciuto, 1 meningocele, 1 difetto cardiaco, 1 palatoschisi).

Effetti feto-neonatali: Non complicazioni ostetriche, non tossicità feto/neonatale in esposti nel 3° trimestre (Collignon et al 1989, Nosten et al 1990, Adam 2004).

Scheda tecnica: " 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 durante le prime fasi della gravidanza. Nonostante i dosaggi giornalieri utilizzati in questi studi animali fossero dalle cinque alle venti volte superiori alle dosi raccomandate per l'uomo, *il prodotto* dovrebbe essere usato nel primo trimestre di gravidanza solo se sussistono valide ragioni mediche che giustificano il potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile dovrebbero essere avvisate di adottare idonee misure contraccettive per l'intera durata del trattamento e per i tre mesi successivi all'ultima dose".

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura non suggeriscono un aumento del rischio di difetti congeniti. Gli effetti teratogeni osservati negli animali di laboratorio sono stati ottenuti con dosaggi di molto superiori alle dosi terapeutiche umane (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati). Una attenta valutazione degli effetti tossici della sostanza hanno indotto i CDC e il WHO a consigliare l'uso della meflochina nel secondo e terzo trimestre (Schlagenhauf 1999).

Bibliografia

- Adam I, Ali DA, Alwaseila A, et al. Mefloquine in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in Eastern Sudan. Saudi Med J 2004;25:1400-1402.
- Balocco R, Bonati M. Mefloquine prophylaxis against malaria for female travellers of childbearing age. Lancet 1992;340:309-310.
- Bricaire F, Salmon D, Danis M, Gentilini M. Antimalarials and pregnancy. Bull Soc Pathol Exot 1991;84:721-738.
- Collignon P, Hehir J, Mitchell D. Successful treatment of falciparum malaria in pregnancy with mefloquine. Lancet 1989;1:967.

- Elefant E, Boyer M, Roux C. Exposure to Mefloquine: follow-up of 218 pregnancies. IV° international Conference TIS, Chicago april 1991.
- Nosten F, Karbwang J, White NJ, et al. Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy: dose finding and pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:79-85.
- Nosten F, Vincenti M, Simpson J, et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999;28:808-815.
- Phillip-Howard PA, Steffen R, Kerr L, et al. Safety of Mefloquine and Other Antimalarian Agents in the First Trimester of Pregnancy. *J Travel Med* 1998;5: 121-126.
- Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. *J Travel Med* 1999;6: 122-133.
- Smoak BL, Write JV, Keep LW. The effects of inadvertente exposure to mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcome and infants of US Army Service women. *J Infect Dis* 1997;176:831-833.
- Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, et al. Malaria treatment and prevention in pregnancy: Indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1996;5(S):50-56.
- Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58: 17-21.

Aggiornato

Ottobre 2005

Nosten 1999

Schlagenhauf 1999

Adam 2004