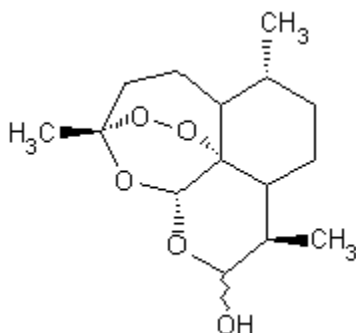


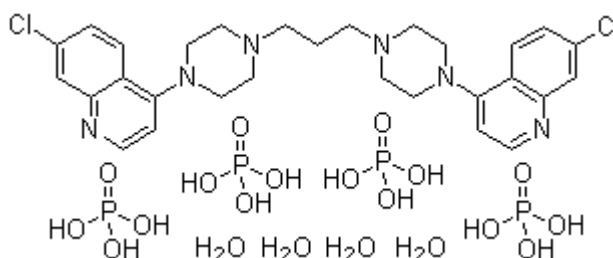
**RICHIESTA DI INSERIMENTO DI UN NUOVO FARMACO  
NEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE**

**1 FARMACO PROPOSTO:**

**Denominazione e principio attivo:** Eurartesim® (diidroartemisinina + piperachina tetrafosfato)



*Diidroartemisinina (DHA)*



*Piperachina*

**Forma farmaceutica e via di somministrazione:** compressa rivestita con film per uso orale

**Dosaggio:** 320 mg di piperachina tetrafosfato + 40 mg di diidroartemisinina.

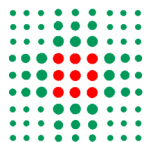
**Posologia:**

Eurartesim deve essere somministrata una volta al giorno per tre giorni consecutivi alla stessa ora con acqua e senza cibo. Ogni dose deve essere assunta non meno di 3 ore dopo l'ultima assunzione di cibo. Nessun cibo deve essere assunto entro 3 ore dopo ogni dose. Il dosaggio deve basarsi sul peso corporeo, come indicato nella tabella seguente:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		Dosaggio della compressa e numero di compresse per dose
	PQP	DHA	
da 5 a <7	80	10	½ compressa da 160 mg / 20 mg
da 7 a <13	160	20	1 compressa da 160 mg / 20 mg
da 13 a <24	320	40	1 compressa da 320 mg / 40 mg
da 24 a <36	640	80	2 compresse da 320 mg / 40 mg
da 36 a <75	960	120	3 compresse da 320 mg / 40 mg
da 75 a 100	1.280	160	4 compresse da 320 mg / 40 mg
>100	Non vi sono dati su cui basare una raccomandazione posologica in pazienti di peso >100 kg.		

Se il paziente vomita entro 30 minuti dall'assunzione di Eurartesim, deve essere nuovamente somministrata l'intera dose; se il paziente vomita entro 30-60 minuti, deve essere risomministrata metà dose. La ri-somministrazione di Eurartesim non deve essere tentata più di una volta. Se compare il vomito dopo la seconda dose, deve essere istituita una terapia antimalarica alternativa.

Se una dose viene saltata, deve essere assunta non appena possibile e il regime di assunzione raccomandato deve essere continuato fino al completamento dell'intero ciclo di trattamento. Non possono essere



somministrati più di due cicli di Eurartesim in un periodo di 12 mesi. Un secondo ciclo di Eurartesim non deve essere somministrato nei 2 mesi successivi al primo ciclo, a causa della lunga emivita di eliminazione della piperachina.

### Proposto per l'inserimento in PTR:

Nuovo farmaco X

Nuova indicazione

### 2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

- Indicazioni terapeutiche registrate per cui si propone l'inserimento del farmaco:

Trattamento della Malaria non complicata da Plasmodium Falciparum, negli adulti, bambini e neonati di 6 mesi di età e oltre e di peso pari o superiore a 5 kg.

### 3 Tipo di registrazione (N, M, PD, EMA):

AIC	041496047
AZIENDA	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
CLASSE	C
RICETTA	RR - medicinale soggetto a prescrizione medica
ATC	<a href="#">P01BF05 - Artemimolo e piperachina</a>
PRINCIPIO ATTIVO	piperachina + diidroartemisinina
GRUPPO TERAP.	Antimalarici
PREZZO (12 cpr)	€ 57,46 (ex-factory: na )
Monitoraggio addizionale	Si
Codice EMEA	EU/1/11/716/004
Data di prima commercializzazione	06/08/2012
DDD	Orale in base al peso corporeo
<b>Tipo di Registrazione</b>	<b>Specialità medicinale con registrazione europea</b>

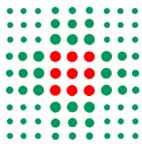
### 4 MOTIVAZIONE ALLA RICHIESTA:

#### 4.1 Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco proposto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

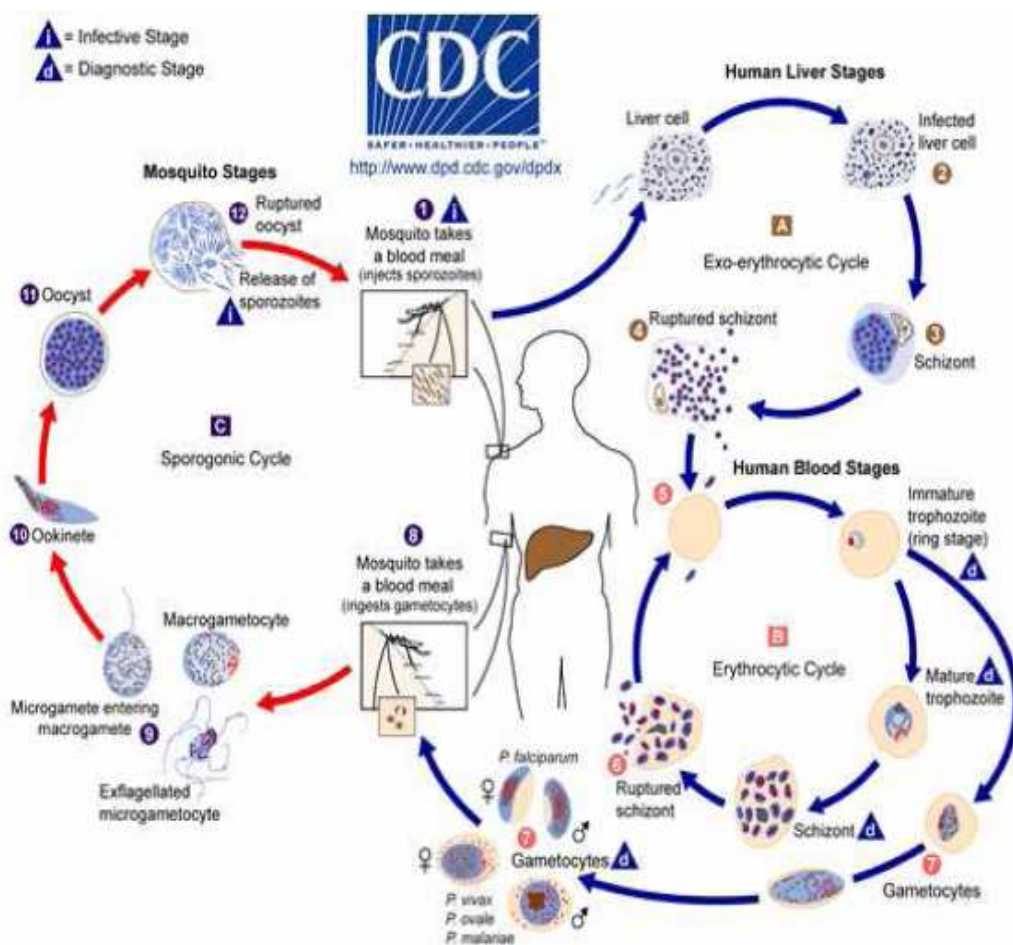
La malaria è una malattia infettiva causata da protozoi del genere Plasmodium che si trasmette all'uomo attraverso la puntura di zanzare del genere Anopheles; ci sono quattro specie di questo parassita che possono infettare l'uomo: P.vivax, P. malarie, P.ovale, P. falciparum.

La malattia è presente in almeno 100 Paesi: in gran parte dell'Africa, nel sub-continente indiano, nel sud-est asiatico, in America latina e in parte dell'America centrale. La malaria può presentarsi con sintomatologia variabile: nella maggior parte dei casi essa si presenta con febbre accompagnata da altri sintomi quali brividi, mal di testa, mal di schiena, sudorazione profusa, dolori muscolari, nausea, vomito, diarrea, tosse. La diagnosi di malaria dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i soggetti che presentino tale sintomatologia e che abbiano soggiornato in Paesi in cui è presente la malaria.

I plasmodi compiono una parte del loro ciclo vitale all'interno dell'organismo umano (ciclo asessuato) ed una parte nell'organismo delle zanzare anofele (ciclo sessuato). La forma infettante del plasmodio è lo sporozoita il quale è presente all'interno delle ghiandole salivari di zanzare femmine da cui vengono inoculati nell'ospite durante il pasto di sangue. Dopo una breve permanenza nel circolo ematico, entro 45 minuti dal pasto ematico gli sporozoi ti invadono gli **epatociti**, per i quali hanno un tropismo elevato. A questo punto, all'interno dell'epatocita inizia la prima fase di moltiplicazione asessuata. Tale fase ha una durata variabile a



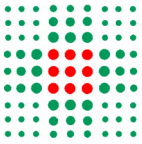
seconda della specie e determina la formazione d'uno schizonte, che si rompe e che a seguito della lisi dell'epatocita, riversa in circolo migliaia di merozoiti, che vanno ad infettare gli eritrociti. Qui comincia un nuovo ciclo di riproduzione asessuata. Il merozoite poi muta in trofozoite e poi in schizonte eritrocitario di dimensioni più piccole che contiene in genere fino ad un massimo di 24 merozoiti. I merozoiti, dopo la rottura dello schizonte, determinano la lisi della membrana del globulo rosso infettato e si riversano in circolo pronti ad infettare nuove specie e ad iniziare un nuovo ciclo riproduttivo. Durante la lisi dei globuli rossi vengono rilasciate sostanze pirogene che determinano la comparsa dei classici picchi febbrili.



L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel 2009, la malaria ha causato quasi 800.000 decessi, la maggior parte tra i bambini africani. Le infezioni da Plasmodium falciparum sono le più frequenti e anche le più gravi, infatti se non curate possono complicarsi con insufficienza renale, edema polmonare, coma e progredire fino al decesso. Questo parassita essendo il più diffuso è diventato anche quello più resistente alla gran parte dei trattamenti convenzionali.

Negli ultimi 10 anni è stato commercializzato una nuova classe di antimalarici conosciuta come “**Artemisinin-based Combination Therapy (ACTs)**” e che le Linee Guida per il trattamento della malaria dell'OMS del 2010 raccomandano come la terapia di prima linea nel trattamento della malaria non complicata causata da Plasmodium Falciparum negli adulti e nei bambini.

**Eurartemisin®** appartiene a questa classe di farmaci e contiene l'associazione tra diidroartemisinina (DHA), il derivato dell'artemisinina ad altissima attività antimalarica e la piperachina (P), un secondo antimalarico che garantisce la protezione da eventuali resistenze.



La DHA è un derivato dell'artemisinina, estratta dalla pianta *Artemisia annua*, impiegata da millenni nella medicina tradizionale cinese. DHA è il metabolita attivo dell'artesunato e dell'artemer, ed è uno schizonticida ematico, molto potente e rapido, la cui struttura chimica è diversa da qualsiasi altro farmaco anti-malarico. Probabilmente il meccanismo d'azione di questa classe di farmaci si espleta nella distruzione della membrana del parassita.

La piperachina tetrafosfato è un inibitore della CYP3A4. Pur non conoscendo l'esatto meccanismo d'azione della piperachina, è probabile che questa sostanza rispecchi quello della cloroquina, essa infatti si lega alla struttura della emoglobina dell'uomo, impedendo la sopravvivenza del parassita. La piperachina ha mostrato una buona attività antimalarica nei confronti dei ceppi di *Plasmodium* della malaria che erano diventati resistenti alla cloroquina.

L'associazione sfrutta il sinergismo determinato dalla possibilità di associare artemisinina, per la sua proprietà di uccidere rapidamente i parassiti, riducendone subito drasticamente il numero nel paziente e piperachina che agisce sui parassiti già ridotti numericamente, nei quali è altamente improbabile che si verifichi il fenomeno della resistenza. Con il primo farmaco quindi si eliminano rapidamente un numero significativo di parassiti, fra i quali i parassiti resistenti e con il secondo, la cui azione è più prolungata nel tempo, si elimina la debole parassitemia superstita.

Nell'Unione Europea il farmaco è classificato come Orfano in quanto sono poche le persone colpite dalla malaria in questa parte di mondo (1 persona su 33.000).

**L'associazione diidroartemisinina+piperachina (DHA+P) rappresenta una combinazione di prima scelta, ed è il primo prodotto commercializzato in Italia a base di derivati dell'artemisinina.**

## 5 Standard di trattamento

Per il **trattamento della malaria non complicata da *P. falciparum*** (forma di malaria sintomatica con segni e sintomi lievi e nessuna disfunzione d'organo), l'OMS raccomanda l'utilizzo di una terapia di combinazione a base di artemisinina o suoi derivati associata ad agenti antimalarici con diverso meccanismo d'azione in modo da ridurre il rischio di insorgenza di resistenza all'artemisinina, per una durata minima di 3 giorni.

In particolare, le Linee guida OMS del 2010 in questo setting di pazienti raccomandano in prima linea, i seguenti possibili trattamenti:

- Artemeter + lumefantrina (Coartem® o Riamet®):

Disponibile solo in associazione (da 1 a 4 cpr/peso x 3 giorni), L'assorbimento di lumefantrina è rafforzato dall'assunzione di grassi. Va assunto immediatamente dopo il pasto specie al 2° e 3° giorno di trattamento

- Artesunato + amodiachina

Disponibile anche in associazione (1 v/die per 3 giorni). Resistenza in alcune zone ove disponibili cloroquina e amodiachina in monoterapia.

- Artesunato + meflochina

Disponibile anche in associazione (1 v/die per 3 giorni): l'assunzione di meflochina si associa a un aumento dell'incidenza di vomito, nausea, stordimento, disforia e disturbi del sonno mentre l'artesunato è ben tollerato.

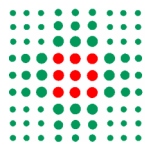
- Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina:

Non è disponibile l'associazione precostituita (assunzione: 1 v/die per 3 giorni l'artesunate e sulfadoxina-pirimetamina solo il 1° giorno). Resistenza in alcune zone ove vi è un uso diffuso di sulfadoxina-pirimetamina e sulfametoxazolo-trimetoprim:

- Diidroartemisinina + piperachina (Eurartesim® o Artekin®):

Disponibili come prodotto in associazione fissa, rappresenta un'opzione in prima linea nella malaria non complicate da *P. falciparum* malaria con raccomandazione forte e alta qualità delle evidenze

Artesunato + tetraciclina o doxiciclina o clindamicina rappresenta invece un trattamento (per 7 giorni) di seconda linea solo su alcuni particolari setting di pazienti (es. donne in gravidanza in cui è fallito il trattamento con ACT).



Le LG OMS 2010 per il trattamento di viaggiatori affetti da malaria non complicata che rientrano in zone non endemiche, raccomandano i seguenti possibili trattamenti:

- Atovaquone + proguanil (Malarone®)
- Artemeter + lumefantrina (Riamet® estero)
- Diidroartemisina + piperachina (Eurartemisina®)
- Chinino + doxiciclina<sup>1</sup> o clindamicina (in PTR e PT-AV)

La rev. 1 della 2° edizione delle LG OMS, per il trattamento della malaria severa<sup>2</sup>, l'OMS raccomanda:

- Cominciare il trattamento senza ritardi con il primo antimalarico efficace disponibile.
- Adulti e bambini: Artesunato IV o IM è il trattamento raccomandato. *Raccomandazione forte con alta qualità delle evidenze.*
- Adulti e bambini: Artemeter IM o Chinino (IV o IM) sono un'alternativa accettabile se non è disponibile l'Artesunato
- Iniziato il trattamento per via parenterale per un minimo di 24h, se il paziente tollera la terapia orale, il trattamento va completato con una delle seguenti associazioni:
  - artemeter + lumefantrina,
  - artesunato + amodiaquina,
  - diidroartemisina + piperachina,
  - artesunato + sulfadossina-pirimetamina,
  - artesunato + clindamicina o doxiciclina,
  - chinino + clindamicina or doxiciclina.

Prima del trasferimento di un paziente con malaria severa da *P. falciparum* (**pre-referral treatment for severe *P. falciparum* malaria**), le opzioni per il trattamento pre-referral sono:

- artesunato rettale
- chinino IM
- artesunato IM
- artemisia IM

Nei bambini di meno di 5 anni, l'uso di artesunato rettale (10 mg / kg) è stato dimostrato ridurre il rischio di morte e di invalidità permanente.

In allegato 2: Estratto delle raccomandazione OMS 2010

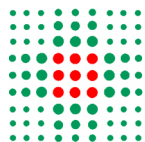
Di seguito lo schema con gli antimalarici per il trattamento di pazienti con malaria non complicata da *P. falciparum* attualmente disponibili in PTR e nei PT di Area Vasta (con in grassetto i farmaci raccomandati per il trattamento di viaggiatori affetti da malaria non complicata che rientrano in zone non endemiche):

Farmaco (classe rimborsabilità)	AVEC	AVEN	AVR	PTR
Cloroquina (A)	X CLOROCHINA*30CPR RIV 250MG	X CLOROCHINA*30CPR RIV 250MG	X CLOROCHINA*30C PR RIV 250MG	X os
Idrossicloroquina (A)	X PLAQUENIL*25CPR RIV 200MG	X PLAQUENIL*30CPR RIV 200MG	X PLAQUENIL*30CPR RIV 200MG	X os
Primachina (est)	X PRIMACHINA FOSFATO 7,5 MG 100tav	X PRIMACHINA 15 MG 100CPR e PRIMACHINA FOSFATO 7,5 MG 100 tav	X PRIMACHINA CPR	X os

<sup>1</sup> Doxycycline should not be used in children under 8 years of age.

Halofantrine is not recommended as first-line treatment for uncomplicated malaria because of cardiotoxicity.

<sup>2</sup> WHO Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition – Rev. 1



Pirimetamina (est)	X DARAPRIM 25 MG 30 CPR	X DARAPRIM 25 MG 30 CPR	X DARAPRIM 25 MG 30 CPR	X os
Sulfametopirazina + Pirimetamina	X METAKELFIN*FL 10CPR 500MG+25MG			X os
Proguanil (C)				X os
<b>Chinina (C)</b>	X CHININA solfato 250 MG 20 CPR	X CHININA solfato 250 MG 20 CPR e CHININA cloridrato 500mg/2ml	X CHININA solfato 250 MG 20 CPR e CHININA cloridrato 500mg/2ml	X os, ev, im
Meflochina (A)		X LARIAM 250 MG 8 CPR	X LARIAM 250 MG 8 CPR	X os
Atovaquone/proguanil - Malarone® (C)				
<b>Diidroartemisinina + piperachina (C)</b>				
<b>Atovaquone + proguanil (Malarone®) (C)</b>				
<b>Artemeter + lumefantrina (est)</b>				
Artesunato + amodiachina (est)				
Artesunato + meflochina (est)				
Artesunato (est)				

In allegato 3: tabella comparativa LG OMS (2° edizione 2010) e LG USA (settembre 2011)

**Eurartemisin® è il primo prodotto commercializzato in Italia a base di un derivato di artemisinina, le altre associazioni non sono attualmente disponibili.**

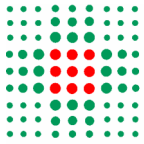
#### **6 Vantaggi del nuovo farmaco rispetto allo standard di trattamento**

- L'unico farmaco ACT disponibile in Italia
- Basso rischio di insorgenza di resistenza
- Facile regime di somministrazione (1 dose al giorno per 3 giorni)

#### **7 Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica**

L'approvazione del farmaco da parte dell'EMA si basa sui risultati di una serie di studi clinici condotti su larga scala che avevano l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della nuova ACT rispetto alle alternative terapeutiche ACT.

In particolare, gli studi registrativi disponibili di fase III sono due, di non inferiorità, multicentrici, randomizzati e controllati, condotti rispettivamente in Asia (Thailandia, India e Laos) e in Africa (Burkina Faso, Zambia, Kenya, Mozambico e Uganda) e che hanno coinvolto il primo 1.150 ed il secondo 1.553 pazienti.



In entrambi gli studi l'endpoint primario di efficacia era dimostrare la non inferiorità<sup>3</sup> di DHA+P rispetto ai comparatori nel **tasso di risposta alla terapia**, definito come la porzione di pazienti con una adeguata risposta clinica e parassitologica (ACPR)<sup>4</sup> misurato dopo 63 giorni nello studio asiatico e dopo 28 giorni dalla fine del trattamento nello studio sui bambini africani, escludendo la percentuale di pazienti per i quali è stato registrato un fallimento della terapia (FT), sia precoce (ETF) che tardivo (LCF) o il fallimento parassitologico (LPF).

Per **fallimento terapeutico clinico precoce (ETF)** si definisce la comparsa di segni e sintomi di malaria severa e l'aumento della parassitemia nel sangue senza febbre nei primi giorni di cura o con febbre al 3° giorno  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ .

Per **fallimento terapeutico clinico tardivo (LCF)** si intende lo sviluppo di segni e sintomi di malaria severa e febbre dopo il 3° giorno e parassitemia o parassitemia e febbre dal 4° al 63° giorno.

Per **fallimento terapeutico parassitologico (LPF) tardivo** si intende invece la ricomparsa di parassitemia (valutata con PCR) tra il 7° ed il 63° giorno dopo iniziale clearance in assenza di febbre  $< 37,5^{\circ}\text{C}$ .

I **fallimenti terapeutici tardivi (LTF)** rappresentano la somma dei fallimenti tardivi (clinici e parassitologici) LCF (clinico) + LPF (parassitologico)

I fallimenti terapeutici (**TF**) precoci e tardivi sono pertanto la  $\sum$  ETF + (LTF=LCF+LPF)

In accordo con il protocollo dello studio asiatico, le analisi di efficacia sono state condotte:

- pure-ITT = ITT puro = tutti i trattati
- m-ITT = ITT modificato = pure-ITT esclusi quei pazienti persi al follow-up per ragioni sconosciute prima del 63° giorno
- PP = per protocol = pure-ITT senza violazioni maggiori al protocollo

Inoltre, secondo quanto suggerito dalle linee guida dell'OMS per lo sviluppo dei farmaci antimalarici, è stato valutato il **tasso di fallimento reale**, ossia il numero di pazienti che presentavano una recrudescenza della prima infezione di malaria dopo il trattamento, escludendo attraverso tecnica PCR (Polymerase Chain Reaction) i casi di una nuova infezione malarica. L'OMS considera efficace un trattamento antimalarico se il tasso di fallimento reale non è superiore al 5%.

### Studio asiatico:

Lo studio asiatico ha confrontato Diidroartemisinina/Piperachina (DHA+P)<sup>5</sup> vs Artesunato/Meflochina (AS+M) ed ha coinvolto bambini e adulti con malaria da *P. falciparum* (in combinazione anche con altri tipi di Plasmodio), mentre quello africano controllato verso Artemeter-Lumefantrina (A+L) ha coinvolto solo bambini di età compresa tra i 3 e i 59 mesi ed almeno 5 kg di peso, con malaria da *P. falciparum* non complicata.

Lo studio ha subito 4 emendamenti, di cui 3 rilevanti che hanno previsto:

- incremento della dimensione del campione (per avere almeno 100 pazienti reclutati in India assegnati al trattamento sperimentale) e
- esclusione dal reclutamento di pazienti di età  $< 18$  anni in Thailandia ed India.

Nello studio asiatico, tutti i pazienti erano liberi da parassitemia entro il 7° giorno e afebrili entro il 2° giorno.

Di seguito il dettaglio dei risultati di efficacia:

<sup>3</sup> La non inferiorità veniva dimostrata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% della differenza del tasso di risposta tra i 2 trattamenti era  $> -5\%$ .

<sup>4</sup> **ACPR** = assenza di parassitemia fino al giorno 63, indipendentemente dalla temperatura esclusi i fallimenti terapeutici (TF) precoci (ETF) o clinici tardivi (LCF) o il fallimento parassitologico (LPF). TF è stato definito come la somma di TFs precoci e tardivi (ETF + LTF).

<sup>5</sup> Diidroartemisinina/Piperachina = Artekin® o Eurartesim®

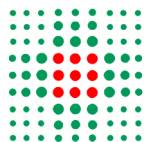


Table 27: Summary of Cure Rates at Day 63 – (All Populations)

Study Population	Cure Rate	DHA/PQP		AS+MQ		Treatment Difference (DHA/PQP - AS+MQ)			
		n	%	n	%	Δ	Lower Limit of one-sided 97.5% CI		Chi-square test, p
							Without Continuity Correction	With Continuity Correction	
Pure-ITT (n = 767, 381)	PCR-corrected	674	87.87	330	86.61	1.26%	-2.87 %	-3.06%	0.544
	Uncorrected	516	67.28	227	59.58	7.70%	1.75 %	1.56 %	0.010
m-ITT (n = 726, 361)	PCR-corrected	704	96.97	344	95.29	1.68%	-0.84%	-1.04%	0.161
	Uncorrected	516	71.07	227	62.88	8.19%	2.22%	2.01%	0.006
PP (n = 668, 336)	PCR-corrected	659	98.65	326	97.02	1.63%	-0.39%	-0.61%	0.074
	Uncorrected	504	75.45	223	66.37	9.08%	3.07%	2.84%	0.002

Nello studio il tasso di risposta dopo 63 giorni è stato del 98,65% con DHA+P vs 97,02% con artesunato+meflochina quando calcolato nella popolazione per-protocol (chi ha preso almeno l'80% delle dosi di farmaco previste), del 87,87% vs 86,61% se calcolato nella popolazione intention to treat pura (chi ha preso almeno 1 dose di farmaco), dimostrando in entrambi i casi la non inferiorità di DHA+P.

Tali risultati sono stati confermati anche stratificando il campione per fasce età, facendo emergere una maggior risposta nei bambini rispetto agli adulti per entrambi i trattamenti.

Il fallimento della terapia (precoce e tardivo) è stato del 13,69% con DHA+P e del 15,22% con il confronto, mentre il tasso di fallimento reale è risultato <5% in entrambi i gruppi (2,09% per DHA/P e del 2,62% per AS+MQ), rispettando pertanto i requisiti richiesti dall'OMS.

#### Studio africano:

Lo studio africano ha confrontato Diidroartemisinina/Piperachina (DHA+P) verso Artemeter-Lumefantrina<sup>6</sup> (A+L), ed ha coinvolto solo bambini di età compresa tra i 3 e i 59 mesi ed almeno 5 kg di peso, con malaria da *P. falciparum* non complicata.

L'età media dei pazienti arruolati è stata di 2,35 anni e quella minimadi 6 mesi ed è risultato che tutti i pazienti erano liberi da parassitemia entro il 2° giorno e afebrili entro il 1° giorno.

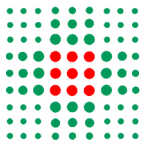
Di seguito il dettaglio dei risultati di efficacia:

Table 40: Summary of Cure Rates at Day 28 (All Populations)

Study Population	Cure Rate	DHA/PQP		A/L		Treatment Difference (DHA/PQP - A/L)			
		n	%	n	%	Δ	Lower Limit of one-sided 97.5% CI		Chi-square test, p
							Without Continuity Correction	With Continuity Correction	
Pure-ITT (n = 1038, 510)	PCR-corrected	938	90.37	459	90.00	0.37%	-2.80 %	-2.94%	0.820
	Uncorrected	910	87.67	391	76.67	11.0%	6.82 %	6.68 %	<0.001
m-ITT (n = 1027, 497)	PCR-corrected	952	92.70	471	94.77	-2.07%	-4.59 %	-4.74%	0.128
	Uncorrected	910	88.61	391	78.67	9.94%	5.84 %	5.69 %	<0.001
PP (n = 951, 462)	PCR-corrected	910	95.69	442	95.67	0.02%	-2.24 %	-2.40 %	0.988
	Uncorrected	884	92.95	376	81.39	11.56%	7.67 %	7.50 %	<0.001

<sup>6</sup> Artemeter-Lumefantrina = Coartem® o Riamet®





Nello studio DHA+P è risultato non inferiore ad artemeter+lumefantrina, con un tasso di risposta dopo 28 giorni rispettivamente del 95,69% vs 95,67% considerando la popolazione per-protocol, del 90,37% vs 90,00% considerando la popolazione intention to treat.

Il fallimento della terapia (precoce e tardivo) è risultato del 7,13% con DHA+P e del 17,06% con il confronto, tuttavia il tasso di fallimento reale è risultato simile nei 2 gruppi (3,66% vs 2,75%).

“Ulteriori 24 studi condotti in paesi africani o asiatici, 22 dei quali contenuti in una recente revisione, hanno confermato la sovrapposibilità in termini di tasso di risposta di un trattamento con DHA+P rispetto ad altri regimi terapeutici a base di artemisinina e derivati (artemeter+lumefantrina, artesunate+amodiachina, artemisinina+piperachina, artemisinina+naftochina, artesunate+meflochina). Mediamente il tasso di risposta registrato con DHA+P è stato >97% a 28 giorni (valutato in 12 studi), a 42 giorni (3 studi) e a 63 giorni (5 studi), e il tasso di fallimento reale è stato dello 0,3-2,2% al giorno 28 per passare al 4,2% al giorno 63.

I risultati di questi trial hanno dimostrato che il farmaco garantisce un'alta percentuale di guarigione, superiore al 95%, e una protezione migliore e di più lunga durata nei confronti delle nuove infezioni, con una riduzione di circa il 50% del numero di nuove infezioni nei due mesi dopo il trattamento rispetto alle altre ACT.”<sup>7</sup>

*Vedasi riassunto delle evidenze in allegato 1.*

Su ClinicaTrials.gov sono reperibili 54 studi con Diidroartemisinina/Piperachina. Alcuni di questi valutano la sua efficacia in profilassi, per il trattamento in associazione a primachina, su donne in gravidanza come profilassi e trattamento. Inoltre sono in corso studi sulle interazioni in bambini con malaria e HIV, su ceppi di Plasmodio diversi dal Falciparum (Vivax e Malaria) e come Trattamento Preventivo Intermittente (IPT).

## **8 Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco proposto**

Criteri di inclusione: *adulti e bambini di età superiore a 6 anni o di peso maggiore/uguale a 5 kg*

Criteri di esclusione: *forme di malaria diverse dalla Falciparum e Malaria da P. falciparum complicata*

## **9 Profilo di sicurezza del farmaco**

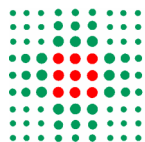
La sicurezza di Eurartesim® è stata valutata negli studi condotti su 1.862 pazienti adulti e bambini e sono stati ricavati prevalentemente dai due studi registrativi di Fase III in aperto che hanno coinvolto 1239 pazienti pediatrici fino a 18 anni di età e 566 pazienti adulti di età >18 anni trattati con Eurartesim.

In generale, Eurartesim è risultata ben tollerata nella popolazione in studio. È stato rilevato un importante EA (prolungamento del tratto QTc). Tale EA era in tutti i casi asintomatico. Lo Sponsor ha fornito una meta-analisi sulla sicurezza di piperachina derivata dagli studi pubblicati che non evidenzia un maggior rischio di morte per Eurartesim vs altri agenti antimalarici. Tuttavia tale meta-analisi non permette di escludere che un maggior rischio possa sussistere.

Lo studio asiatico ha analizzato tutti gli EA cardiaci e tutti quelli cardiaci farmaco relati nel gruppo DHA/P di natura aritmica (sinus bradycardia, sinus tachycardia and sinus arrhythmia) ed ha mostrato come risulti una maggior frequenza nel gruppo DHA/P rispetto al gruppo AS/MQ. Tuttavia, tutti gli eventi di natura aritmica erano considerati di natura media, non seri e senza concomitanti eventi cardiovascolari ed è stato previsto il monitoraggio di tale evento nel Risk Management Plan per la fase post-marketing.

L'allungamento del tratto QT è stato osservato prevalentemente al 2° giorno di terapia e risultava in concomitanza con il picco ematico di piperachina e l'assorbimento di piperachina aumenta in presenza di cibo. Nel complesso, pertanto, per quanto la dimensione del rischio del prolungamento dell'intervallo QTc non sia attualmente prevedibile, i dati appaiono rassicuranti quando Eurartesim è somministrato a digiuno.

<sup>7</sup> Dialogo sui Farmaci n. 5/2012



I principali effetti collaterali segnalati e riportati in scheda tecnica sono:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ ): Tosse e febbre (nella popolazione pediatrica fino a 5 anni)
- Comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Anemia, cefalea, prolungamento del QTc, tachicardia, astenia, febbre, infezione da P. Falciparum, dermatite e rash cutaneo (queste ultime due nella popolazione pediatrica fino a 5 anni)
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Influenza, infezione del tratto respiratorio, anoressia, capogiri, convulsioni, disturbi della conduzione cardiaca, aritmie sinusali, bradicardia, tosse, vomito, dolore addominale, diarrea, nausea, epatite, epatomegalia, anomalie nei test della funzione del fegato, prurito, artralgia, mialgia.

### 10 Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard

Il prezzo del trattamento con DHA+P di 3 giorni varia a seconda del peso del paziente; una scatola di Eurartesim da 12 cpr ha un prezzo di 57,46 Euro.

Farmaco	Posologia	Costo €/cpr	Costo € medio terapia in un adulto (70 kg)
<b>Chinina 250mg 20 cpr + Doxiciclina 100 mg</b>	Adulti: 500 mg ogni 8 ore per 7 giorni + (2+1cp→)	<b>0,29 s/IVA + 0,40 = 0,69 € dose</b>	12,18 +3,17€ = <b>15,35 €</b>
<b>Chinina 250mg 20 cpr + Clindamicina 150 mg</b>	Adulti: 500 mg ogni 8 ore per 7 giorni + 900 mg/die	<b>0,29 s/IVA + 0,42 = 0,71 € dose</b>	12,18 +17,64 = <b>29,93 €</b>
<b>Atovaquone + proguanil (Malarone®)*</b> 250 mg + 100 mg 12 cp rivestite	4 compresse/die per 3 giorni	<b>5,00</b>	<b>60,00</b>
<b>DHA+P (Eurartesim®)</b> 320 mg + 40 mg 12 cp riv. con film	3 compresse/die per 3 giorni (da 36 < 75 kg peso) Posologia in base al peso corporeo	<b>4,79</b>	<b>43,11</b>

\* Unico farmaco, tra quelli sopra indicati, con indicazione anche in chemioprolifassi.

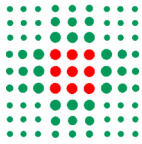
**11 Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco proposto:** 20 per anno (AOSP BO)

### 12 DOCUMENTI DA ALLEGARE ALLA RICHIESTA IN COPIA:

- 1) **scheda tecnica del prodotto**
- 2) **elenco letteratura disponibile/citata (solo studi clinici controllati, condotti secondo validi criteri metodologici)**

#### Bibliografia:

- EPAR/EMA Assessment report Eurartesim (dihydroartemisinin / piperazine phosphate) 23 June 2011
- Guidelines for the treatment of Malaria, second edition WHO 2010; <http://www.who.int/en/>
- Directives pour le traitement du paludisme Deuxième édition OMS 2011; [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf)
- Diidroartemisinina/Piperachina Dialogo sui farmaci • n. 5/2012
- RCP Eurartesim
- An open-label, randomised study of dihydroartemisinin-piperazine versus artesunate-mefloquine for Falciparum Malaria in Asia. Velecha N. et al. Plos ONE 2010, 5, 7 e 11880.
- Dihydroartemisinin-Piperazine and Artemether-Lumefantrine for Treating Uncomplicated Malaria in African Children: A Randomised, Non-Inferiority Trial. Bassat Q. et al. Plos ONE 2009, 4, 11 e 7871.



- 
- Helena H Askling et al, Management of imported malaria in Europe. Malaria Journal 2012, 11:328
  - Seminar Malaria Nicholas J White et al. www.thelancet.com August 15, 2013  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)

### Conclusioni:

#### Alla luce dell'analisi condotta, tenuto conto che:

- I derivati dell'artemisinina in associazione sono farmaci di prima scelta per il trattamento della malaria;
- **Eurartesim** è l'unica specialità, con derivato dell'artemisinina in combinazione, disponibile in Italia;
- Tra le alternative terapeutiche presenti in PTR e PTAVEC sono disponibili il **chinino** e gli antibatterici da assumere in associazione; con costo minore
- **Malarone**, che ha indicazione anche nella chemioprolifassi di adulti e bambini, rappresenta un'ulteriore alternativa ma presenta un costo superiore alle alternative terapeutiche, per il trattamento, rispetto a quelle sopra citate.

#### Approfondimento: Razionale della richiesta nonostante la presenza di chinino in PT

- *Assoluta maggiore maneggevolezza e minore incidenza di effetti collaterali rispetto al chinino.*
- *In più va ricordato che quest'ultimo ha specifiche controindicazioni in pazienti con storia di alterazioni del ritmo cardiaco; e poiché queste spesso sono ignorate dal paziente stesso, l'uso del farmaco in oggetto è da considerarsi decisamente più sicuro.*  
*Esiste in tal senso una precisa presa di posizione della società Europea di Microbiologia clinica e Malattie infettive, che nel proprio position paper riferito al trattamento della malaria da importazione colloca in seconda linea le associazioni a base di chinino e/o la meflochina, pur a parità di efficacia, con specifico riferimento alla netta differenza in termini di maneggevolezza e tossicità. Di fatto tale posizione riprende quella delle linee guida WHO del 2010.*
- *Review 2013 che si allinea all'uso degli ATC come farmaci di riferimento.*
- **Minori ipoglicemie**
- **In caso di vomito**
- **Opzione per gestione mirata del paziente**

### 13 Proposta parere CF-AVEC: Inserimento in PTR ?

RICHIEDENTE: **U.O. Malattie Infettive (Prof. Viale) Azienda Ospedaliero-Universitaria Bologna**

**DATA DELLA RICHIESTA: 17/04/2013**

**Allegato 1: Tabella riassuntiva degli studi reperiti (PICOT):**

<i>Referenza (1° autore, rivista, anno)</i>	<i>Popolazione (pazienti, caratteristiche al baseline, tab 1)</i>	<i>Intervento (farmaco in studio)</i>	<i>Controllo</i>	<i>Outcomes (esiti valutati, primari e secondari)</i>	<i>Tempo (durata dello studio)</i>	<i>Risultati</i>
<i>An open-label, randomised study of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine for Falciparum Malaria in Asia. Velecha N. et al. Plos ONE 2010, 5, 7 e 11880 (DM040010)</i>	1.150 pazienti asiatici con età dai 6 mesi ai 65 anni (età media 25 anni), affetti da malaria causata da P. falciparum o da P. vivax, di cui 917 hanno completato (D63)  - Studio di non inferiorità, multicentrico, randomizzato (2:1), controllato, in aperto a due bracci paralleli.	20 mg DHA/160 mg P o 40 mg DHA/320 mg P cpr (3 dosi in 48 h.)	AS 50 mg (4 mg/kg/die) per 3 gg + MQ 250 mg (25 mg/kg) divisi in 2 dosi	<u>End-point primario:</u> Dimostrare la non inferiorità (-5%) dell'associazione DHA+P rispetto al comparator nel tasso di risposta alla terapia, misurato dopo 63 gg dalla fine del trattamento, escludendo la % di pz. per i quali è stato registrato un fallimento della terapia sia precoce che tardivo.	12 mesi	<u>Outcome primario:</u> DHA+P è risultato non inferiore a artesunato + meflochina. Il tasso di risposta dopo 63gg (PP) è stato del 98,7% con DHA+P vs 97% con il comparator. Il tasso di fallimento reale è risultato < 5% in entrambi i gruppi, rispettando i requisiti irchiesti dall'OMS.  <u>Eventi avversi e sicurezza:</u> L'incidenza totale di EA è stata del 69,4% con DHA+P vs 72,4% con il comparator in particolare cefalea e reazioni a livello gastrointestinale, sono state statisticamente maggiori con artesunato + meflochina. Si è osservato un prolungamento del tratto QTc tra i trattati con DHA+P maggiore rispetto al controllo dal 2 gg di trattamento verosi,milmente in coincidenza con il picco ematico di piperachina.

<p><i>Dihydroartemisinin-Piperaquine and Artemether-Lumefantrine for Treating Uncomplicated Malaria in African Children: Randomised, Non-Inferiority Trial. Bassat Q. et al. Plos One 2009, 4,11 e 7871 (DM040011)</i></p>	<p>1553 bambini africani tra i 3 e i 59 mesi (peso <math>\geq</math> di 5kg) affetti da malaria causata da <i>P. falciparum</i></p> <p>- Studio di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto a due bracci paralleli</p>	<p>20 mg DHA/160 mg P o 40 mg DHA/320 mg P cpr.</p> <p>1 cpr al giorno per 3 gg.</p>	<p>Artemeter + lumefantrina</p> <p>Dosaggio: A 20 mg/L 120 mg a 2-6 cpr/gg per per 3 gg. a seconda del peso corporeo</p>	<p><u>End-point primario:</u> Dimostrare la non inferiorità (-5%) dell'associazione DHA+P rispetto al comparator nel tasso di risposta alla terapia, misurato dopo 28 gg dalla fine del trattamento, escludendo la % di pz. per i quali è stato registrato un fallimento della terapia sia precoce che tardivo.</p>	<p>Random: Agosto 2005 – Luglio 2006</p>	<p><u>Outcome primario:</u> DHA+P è risultato non inferiore ad artemeter + lumefantrina, con un tasso di risposta a 28 gg rispettivamente del 95,69 % vs 95,67%. Il fallimento della terapia è risultato del 7,13% con DHA+P e del 17,06% con il confronto, tuttavia il tasso di fallimento reale è risultato uguale nei due gruppi.</p> <p><u>Eventi avversi e sicurezza:</u> L'incidenza tot di EA è stata in linea con quella attesa e derivata dai dati sull'adulto e non sono risultate differenze significative nei due gruppi. La maggior parte ha mostrato EA: 69.4% (532/767) di pazienti in trattamento con DHA/PQP e 72.4% (276/381) di pazienti in trattamento con AS+MQ, principalmente cefalea, nausea e vomito. E' stato osservato il prolungamento del tratto QTc (<i>borderline QTc values</i>) tra i trattati con DHA+P in misura significativamente maggiore rispetto al controllo.</p>
--	--	--	--	---	--	--

*Allegato 2: Estratto delle raccomandazione OMS 2010*

## BOX 7.1

### RECOMMENDATION: withdrawal of non-ACTs for treatment of uncomplicated falciparum malaria

- **Artemisinin-based combination therapies should be used in preference to amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria.**  
*Strong recommendation, moderate quality evidence*

## Box 7.2

### RECOMMENDATION: duration of artemisinin component in combination treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria

- **ACTs should include at least 3 days of treatment with an artemisinin derivative.**  
*Strong recommendation, high quality evidence*

## BOX 7.3

### RECOMMENDATION: DHA+PPQ as a first-line treatment for uncomplicated *P. falciparum* malaria

- **DHA+PPQ is an ACT option for first-line treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria worldwide.** *Strong recommendation, high quality evidence*

#### **GRADE evaluation** (see Annex 7, tables A7.3.1–A7.3.3)

In clinical trials directly comparing DHA+PPQ and the currently recommended ACTs, DHA+PPQ was at least as effective at treating uncomplicated *P. falciparum* malaria (as measured by PCR adjusted treatment failure) as:

- artesunate plus mefloquine in Asia (day 63, 3 trials, 1182 participants; RR 0.39, 95% CI 0.19–0.79; *high quality evidence*);
- artemether plus lumefantrine worldwide (day 42, 4 trials, 1492 participants; RR 0.42, 95% CI 0.26–0.67; *high quality evidence*);
- artesunate plus amodiaquine worldwide (day 28, 2 trials, 679 participants; RR 0.47, 95% CI 0.23–0.94; *moderate quality evidence*).

#### **Other considerations**

At the time of publication, no DHA+PPQ product has been prequalified by WHO or registered by any stringent medicine regulatory authority.

## BOX 7.4

### Summary of recommendations on TREATMENT FOR UNCOMPLICATED *P. FALCIPARUM* MALARIA

- ▶ **The treatment of choice for uncomplicated falciparum malaria is a combination of two or more antimalarial medicines with different mechanisms of action.**
  - ▶ **ACTs are the recommended treatments for uncomplicated falciparum malaria.**
  - ▶ **The artemisinin derivative components of the combination must be given for at least three days for an optimum effect.**
  - ▶ **The following ACTs are recommended:**
    - artemether plus lumefantrine, artesunate plus amodiaquine, artesunate plus mefloquine, artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine, and dihydroartemisinin plus piperaquine.
  - ▶ **Fixed-dose combinations are highly preferable to the loose individual medicines co-blistered or co-dispensed.**
  - ▶ **The choice of ACT in a country or region will be based on the level of resistance of the partner medicine in the combination:**
    - in areas of multidrug resistance (east Asia), artesunate plus mefloquine, or artemether plus lumefantrine or dihydroartemisinin plus piperaquine are recommended; and
    - in other areas without multidrug resistance (mainly Africa), any of the ACTs including those containing amodiaquine or sulfadoxine-pyrimethamine may still be effective.
  - ▶ **Artemisinin and its derivatives should not be used as monotherapy.**
  - ▶ **Second-line antimalarial treatment:**
    - alternative ACT known to be effective in the region;
    - artesunate plus tetracycline or doxycycline or clindamycin, any of these combinations should be given for 7 days;
    - quinine plus tetracycline or doxycycline or clindamycin, any of these combinations should be given for 7 days.
-

## BOX 7.6

### **RECOMMENDATION:** *treatment for lactating women with uncomplicated falciparum malaria*

- ▶ Lactating women should receive the recommended antimalarial treatment (including ACTs), except for primaquine and tetracycline.
- 

## BOX 7.7

### **RECOMMENDATION:** *treatment for infants and young children with uncomplicated falciparum malaria*

- ▶ The acutely ill child requires careful clinical monitoring as she/he may deteriorate rapidly.
  - ACTs should be used as first-line treatment for infants and young children with uncomplicated malaria, and careful attention should be paid to accurate dosing and ensuring the administered dose is retained.
  - Referral to a health centre or hospital is indicated for young children who cannot swallow antimalarial medicines reliably. If referral is expected to take more than six hours, pre-referral treatment with rectal artesunate is indicated.
- 

## BOX 7.8

### **RECOMMENDATIONS:** *treatment for travellers returning to non-endemic countries with uncomplicated falciparum*

- ▶ For travellers returning to non-endemic countries with uncomplicated malaria:<sup>a</sup>
    - atovaquone plus proguanil (15/6 mg/kg [adult dose – 4 tablets] once a day for 3 days)
    - artemether plus lumefantrine
    - dihydroartemisinin plus piperaquine
    - quinine plus doxycycline<sup>b</sup> or clindamycin
  - ▶ For severe malaria:
    - the antimalarial treatment in travellers is the same as shown in Section 8
    - travellers with severe malaria should be managed in an intensive care unit
- 

<sup>a</sup> Halofantrine is not recommended as first-line treatment for uncomplicated malaria because of cardiotoxicity.

<sup>b</sup> Doxycycline should not be used in children under 8 years of age.



## BOX 7.9

### Summary recommendations on the TREATMENT OF FALCIPARUM MALARIA IN SPECIAL GROUPS

#### ► Pregnancy

##### *First trimester:*

- quinine plus clindamycin<sup>a</sup> to be given for 7 days (artesunate plus clindamycin for 7 days is indicated if this treatment fails);
- an ACT is indicated only if this is the only treatment immediately available, or if treatment with 7-day quinine plus clindamycin fails or if there is uncertainty of compliance with a 7-day treatment.

##### *Second and third trimesters:*

- ACT<sup>b</sup> known to be effective in the country/region or artesunate plus clindamycin to be given for 7 days or quinine plus clindamycin to be given for 7 days.

#### ► Lactating women

- Lactating women should receive standard antimalarial treatment (including ACTs) except for dapson, primaquine and tetracyclines, which should be withheld during lactation.

#### ► Infants and young children

- ACTs for first-line treatment in infants and young children with attention to accurate dosing and ensuring the administered dose is retained.
- Referral to a health centre or hospital is indicated for young children who cannot swallow antimalarial medicines reliably. If referral is expected to take more than 6 hours, pre-referral treatment with rectal artesunate is indicated.

#### ► Travellers returning to non-endemic countries

##### *Uncomplicated falciparum malaria:*

- atovaquone plus proguanil,
- artemether plus lumefantrine,
- dihydroartemisinin plus piperaquine,
- quinine plus doxycycline<sup>c</sup> or clindamycin; all drugs to be given for 7 days.

##### *Severe malaria:*

- the antimalarial treatment is the same as shown in Section 8.

<sup>a</sup> If clindamycin is unavailable or unaffordable, then the monotherapy should be given.

<sup>b</sup> With the exception of DHA+PPQ for which there is insufficient information in second and third trimesters of pregnancy to use as first-line therapy.

<sup>c</sup> Doxycycline should not be used in children under 8 years of age.

*Allegato 3: Tabella comparativa LG OMS (2° edizione 2010) e LG USA (settembre 2011)*

Diagnosi clinica	Linee Guida O.M.S. (2010)	Linee Guida U.S.A. (CDC 2011)
<b>Malaria non complicata da P. falciparum</b>	<p>Sono raccomandati i seguenti composti a base di artemisina</p> <p><b>1° linea:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ artemeter + lumefantrina, artesunato + amodiachina, artesunato + meflochina, artesunato+ sulfadossina-pirimetamina, diidroarmemisinina + piperachina (unico disponibile in Italia)</li> </ul> <p>La scelta è in base alla zona; l'artemisina e i suoi derivati non devono essere usati in monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cloroquina o idrossicloroquina per ceppi di P. sensibili</li> </ul> <p><b>2° linea:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Artesunato + tetraciclina o doxiciclina o clindamicina per 7 giorni.</li> <li>- chinina + tetraciclina o doxiciclina o clindamicina per 7 giorni.</li> </ul>	<p>Nelle zone con resistenza alla cloroquina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atovaquone+proguanil (Malarone®)</li> <li>- Artemeter+lumefantrina (Coartem®)</li> <li>-Chinino solfato + uno dei seguenti: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina</li> <li>- Meflochina (Lariam® o generico)</li> </ul> <p>Nelle zone sensibili alla cloroquina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cloroquina o idrossicloroquina</li> </ul>
<b>Malaria non complicata da P. falciparum in viaggiatori di ritorno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atovaquone + proguanil (15/6 mg/kg [adult dose – 4 tablets] 1 v/die per 3 giorni)</li> <li>• Artemeter + lumefantrina</li> <li>• Diidroartemisinina + piperachina</li> <li>• Chinino + doxicicline or clindamicina</li> </ul>	
<b>Malaria non complicata nelle donne in gravidanza</b>	<p><b>Primo trimestre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ chinina + clindamicina per 7 giorni. (artesunato + clindamicina in caso di fallimento);</li> </ul> <p><b>Secondo e terzo trimestre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ACTs known to be effective in the country/region or artesunate plus clindamycin to be given for 7 days, or quinine plus clindamycin to be given for 7 days.</li> </ul>	<p>Nelle zone con resistenza alla cloroquina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Chinina solfato più clindamicina o</li> <li>-Meflochina</li> </ul> <p>Nelle zone sensibili alla cloroquina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cloroquina o</li> <li>- Idrossicloroquina</li> </ul>
<b>Malaria severa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adulti e bambini: Artesunato IV o IM è il trattamento raccomandato.</li> <li>■ Adulti e bambini: Artemeter IM o Chinino (IV o IM) sono un'alternativa accettabile se non è disponibile l'Artesunato</li> </ul> <p>Iniziato il trattamento per via parenterale per un minimo di 24h, se il paziente tollera la terapia orale, il trattamento va completato con una delle seguenti associazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- artemeter + lumefantrine,</li> <li>- artesunato + amodiaquina,</li> <li>- diidroartemisinina + piperachina,</li> <li>- artesunato + sulfadossina-pirimetamina,</li> <li>- artesunato + clindamicina o doxiciclina,</li> <li>- chinino + clindamicina o doxiciclina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chinidina più uno dei seguenti farmaci: doxiciclina, tetraciclina, clindamicina</li> </ul>

