

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LARIAM® 250 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 274,09 mg raseemista meflokiinihydrokloridia, joka vastaa 250 mg:aa meflokiinia.

Apuaineet: jokainen tabletti sisältää 50,61 mg laktoosimonohydraattia, joka vastaa 48 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, jakourteinen (ristiuurre), halkaisija n. 12,1 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antimalarialääkkeitä määrättäessä on suositeltavaa ottaa huomioon terveysviranomaisten ja WHO:n suositukset.

Malarian estolääkitys

Lariamia suositellaan malarian estolääkitykseksi erityisesti matkustettaessa malaria-alueille, joissa on suuri mahdollisuus sairastua muille malarialääkkeille resistenttien *P. falciparum* -kantojen aiheuttamaan infektiin.

Malarian hoito

Lariam on tarkoitettu oraaliseen, erityisesti *P. falciparumin* aiheuttaman malarian hoitoon tapauksissa, joissa patogeeni on resistentti muille malarialääkkeille. Lariamia voidaan myös käyttää *P. vivaxin* aiheuttaman malarian sekä sekamuotoisen malarian hoitoon (ks. 4.2 Annostus ja antotapa, hoito). Loisten herkkyys voi olla erilainen eri maantieteellisillä alueilla ja eri ajanjaksoina, joten hoidossa suositellaan noudattamaan kansallisia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia.

Varalääkitys

Lariamia voidaan myös määrätä varalääkitykseksi epäillyn malarian itsehoitoa varten matkailijoiden käyttöön hätätapauksissa, joissa asianmukaista, lääkärin antamaa hoitoa ei ole saatavilla 24 tunnin sisällä oireiden alkamisesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Meflokiinissa on karvas ja hieman polttava maku. Lariam-tabletit suositellaan otettaviksi aterian jälkeen runsaan nestemäärän (vähintään lasillinen) kera. Annettaessa lääkettä lapsille tai nielemisvaikeuksista kärsiville henkilöille tabletit voidaan murskata ja liuottaa pieneen määrään vettä, maitoa tai muuta

juomaa.

Jos estolääkitys meflokiinilla epäonnistuu, uusi malarialääkitys on valittava huolellisesti taudin hoitamiseksi. Halofantriinin käyttö, ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.

Malarian estolääkitys

Normaaliannostus

Lapset: Estolääkkeenä käytettynä Lariaminn suositeltu annos on noin 5 mg/kg kerran viikossa.

<u>Paino</u>	<u>Annos</u>
5–20 kg	1/4 tabl.
>20–30 kg	1/2 tabl.
>30–45 kg	3/4 tabl.
> 45 kg	1 tabl.

Aikuiset: 1 tabletti kerran viikossa.

Meflokiinin siedettävyyden varmistamiseksi ennen endeemiselle alueelle saapumista estolääkitys meflokiinilla suositellaan aloittamaan 10 päivää ennen matkan alkamista (eli ensimmäinen annos 10 päivää ennen matkan alkua ja toinen annos 3 päivää ennen matkan alkua). Seuraavat annokset otetaan kerran viikossa (aina samana viikonpäivänä).

Kokemusta Lariaminn käytöstä alle kolme kuukautta vanhoilla tai alle 5 kg painavilla pikkulapsilla on rajoitetusti. Lasten annos on määritelty aikuisten suositusannoksesta (ks. 5.2).

Erityisannosteluohjeet

Tarkoitettu viime hetken matkaajille korkean riskin alueille. Jos estolääkityksen aloittaminen viikkoa ennen endeemiselle alueelle saapumista ei ole mahdollista, pitää lääkitys aloittaa tehostetulla annoksella, joka muodostuu kolmena peräkkäisenä päivänä otetusta viikkoannoksesta ja jota seuraa normaali viikoittainen annos:

Päivä 1	1. annos
Päivä 2	2. annos
Päivä 3	3. annos
Tämän jälkeen	normaali viikkoannos

Tehostetun annoksen jälkeen saattaa esiintyä enemmän haittavaikutuksia.

Joissakin tapauksissa, esim. matkustajan käyttäessä muita lääkkeitä, saattaa estolääkityksen aloittaminen 2–3 viikkoa ennen matkalle lähtöä olla perusteltua, jolloin mahdolliset yhteisvaikutukset eri lääkeaineiden välillä ilmenevät (ks. 4.5).

Malariariskin vähentämiseksi estolääkitystä tulisi jatkaa neljä viikkoa malaria-alueelta poistumisen jälkeen lääkkeen suppressiivisen plasmapitoisuuden varmistamiseksi, kun merotsoitteja vapautuu maksasta.

Jos estolääkitys Lariamilla epäonnistuu, on uusi lääkitys valittava huolellisesti taudin hoitamiseksi. Halofantriinin (malarialääke) samanaikainen käyttö: ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.

Malarian hoito

Normaaliannostus

Hoidon pituus on yksi vuorokausi. Meflokiinin suositeltu kokonaisannos ei-immuuneille potilaille on 20–25 mg/kg:

<u>Paino</u>	<u>Kokonaisannos</u>	<u>Osa-annos (*)</u>
5–10 kg	½–1 tabl.	
>10–20 kg	1–2 tabl.	
>20–30 kg	2–3 tabl.	2 + 1
>30–45 kg	3–4 tabl.	2 + 2
>45–60 kg	5 tabl.	3 + 2
> 60 kg	6 tabl.	3 + 2 + 1

* Hoitoon käytettävä kokonaisannos voidaan haittavaikutusten esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi jakaa 2–3 annokseen, jotka otetaan 6–8 tunnin välein.

Lariamien käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisillä tai alle 5 kg:n painoisilla vauvoilla on rajoitetusti tietoa.

Yli kuuden tabletin kokonaisannoksista hyvin painavilla potilailla ei ole kokemuksia.

Erityisannosteluohjeet

Meflokiini on tarkoitettu komplisoitumattoman *P. falciparum* -malarian hoitoon. *P. falciparum* -malarian hoitoon suositellaan normaalisti artemisiiniyhdistelmähoitoa (ACT). ACT-hoidon osana voidaan käyttää meflokiinia. Loisten herkkyys voi olla erilainen eri maantieteellisillä alueilla ja eri ajanjaksoina, joten hoidossa suositellaan noudattamaan kansallisia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia.

Osittain immuuneille henkilöille, esim. endeemisillä malaria-alueilla asuville, pitää myös antaa koko normaaliannos. 30 minuutin sisällä lääkkeen ottamisesta oksentavien potilaiden tulee ottaa koko annos uudestaan. 30–60 minuutin sisällä annoksen ottamisesta oksentaville riittää puolikas annos uudelleen otettuna.

P. vivaxin aiheuttaman malarian hoidon jälkeen tulisi relapsoitumista ehkäistä 8-aminokiniini-johdannaisella (esim. primakiinilla) hepaattisessa vaiheessa olevien parasiittien tuhoamiseksi.

Lariam-lääkitystä ei pitäisi antaa toistamiseen niille potilaille, joilla täysi Lariam-hoitokuuri ei ole tehonnut 48–72 tunnissa, vaan tilalle tulisi käyttää sopivaa vaihtoehtoista lääkitystä. Jos malaria todetaan, vaikka potilas on käyttänyt estolääkityksenä Lariamia, on lääkitys malarian hoitamiseksi valittava erityisen huolellisesti. Lariamien ja halofantriinin samanaikaista käyttöä koskien katso kohtia 4.3, 4.4 ja 4.5.

Lariamia voidaan käyttää vakavan, akuutin malarian hoitoon vähintään 2–3 päivää kestäneen laskimonsisäisen kiniinihoidon jälkeen. Haitalliset yhteisvaikutukset voidaan suurimmaksi osaksi välttää antamalla Lariamia vasta 12 tunnin kuluttua viimeisen kiniiniannoksen jälkeen.

Potilaiden tulee muistaa, että malarian uusintainfektio tai taudin uudelleenpuhkeaminen on mahdollista tehokkaankin malaria-lääkityksen jälkeen.

Varalääkitys itsehoitoa varten

Lariamia voidaan määrätä matkailijoille käytettäväksi hätätapauksissa, joissa malariaa epäillään eikä

asianmukaista, lääkärin antamaa hoitoa ole saatavilla 24 tunnin sisällä oireiden puhkeamisesta. Tällöin potilas aloittaa lääkityksen annoksella noin 15 mg/kg eli 45 kg tai sitä painavimmat henkilöt ottavat aloitusannoksena 3 Lariam-tablettia. Ellei asianmukaiseen hoitoon päästä 24 tunnin sisällä alkuannoksen ottamisesta, pitää ottaa toinen osa-annos (2 tabl./45 kg tai sitä painavimmat henkilöt) 6–8 tunnin kuluttua, ellei vakavia haittavaikutuksia ole esiintynyt ensimmäisen annoksen jälkeen.

Yli 60 kg painavien henkilöiden on otettava 6–8 tunnin kuluttua toisesta annoksesta vielä kolmas osa-annos, joka on yksi tabletti (ks. 4.2, kohta "Malarian hoito").

Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin vastaanotolle oletetun diagnoosin varmistamiseksi tai vääräksi toteamiseksi niin pian kuin mahdollista epäilemänsä malarian itsehoidon jälkeen, vaikka he tuntisivatkin itsensä täysin parantuneiksi.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys meflokiinille tai samankaltaisille aineille (esim. kiniinille, kinidiinille) tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

Estohoito potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva masennus tai jotka ovat aiemmin sairastaneet masennusta, potilailla joilla on yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, psykoosi, itsemurhayrityksiä, itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä, skitsofrenia tai muita mielenterveyden häiriöitä tai potilailla on aiemmin esiintynyt mistä tahansa syystä aiheutuneita kouristuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Halofantriinia ei saa käyttää meflokiinilla toteutettavan estolääkityksen tai malarian hoidon aikana eikä 15 viikkoon viimeisen meflokiiniannoksen jälkeen mahdollisesti kuolemaan johtavan QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Aiemmin sairastettu falciparum-malarian komplikaatio mustavesikuume, jossa massiivinen suonensisäinen hemolyysi aiheuttaa hemoglobinuriaa.

Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neuropsykiatriset haittavaikutukset:

Meflokiini saattaa aiheuttaa psyykkisiä oireita, kuten ahdistuneisuushäiriöitä, harhaluuloisuutta, masennusta, aistiharhoja ja psykoosin. Psyykkisiä oireita, kuten unettomuutta, poikkeavia unia/painajaisia, akuuttia ahdistuneisuutta, masennusta, levottomuutta tai sekavuutta, on pidettävä vakavamman tapahtuman esioireena (ks. kohta 4.8). Itsemurhia, itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurhayrityksiä (ks. kohta 4.8), on raportoitu.

Meflokiinia malarian estolääkityksenä käyttäville potilaille on neuvottava, että jos meflokiinin käytön aikana esiintyy tällaisia reaktioita tai mielentilan muutoksia, meflokiinin käyttö on lopetettava ja on hakeuduttava lääkärinhoitoon, jotta meflokiini voidaan vaihtaa toiseen malarian estolääkitykseen.

Haittavaikutuksia saattaa ilmaantua vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Pienellä joukolla potilaita on raportoitu, että neuropsykiatriset haittavaikutukset (esim. masennus, heite- tai kiertoaiheisuus ja tasapaino-ongelmat) saattoivat jatkua kuukausia tai pidempään vielä lääkkeen käytön lopettamisenkin jälkeen.

Tällaisten haittavaikutusten riskin pienentämiseksi meflokiinia ei saa käyttää estolääkityksenä, jos potilaalla on aiemmin ollut psyykkisiä häiriötä tai on aktiivisia psyykkisiä häiriötä, kuten masennusta, ahdistuneisuushäiriötä, skitsofrenia tai muita mielen terveyden häiriötä (ks. kohta 4.3).

Yliherkkyys:

Yliherkkyysreaktioita lievistä ihoreaktioista anafylaksiaan saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

Sydäntoksisuus:

Meflokiinin ja muiden samankaltaisten aineiden (esim. kiniinin, kinidiinin ja klorokiinin) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa poikkeavuuksia sydänsähkökäyrään.

Halofantriinia ei saa käyttää meflokiinilla toteutettavan estolääkityksen eikä malarian hoidon aikana eikä 15 viikkoon viimeisen meflokiiniannoksen jälkeen, koska siihen liittyy mahdollisesti kuolemaan johtavan QTc-ajan pitenemisen riski. Ketokonatsolin samanaikainen käyttö meflokiinin kanssa suurentaa meflokiinipitoisuutta plasmassa ja pidentää meflokiinin eliminaation puoliintumisaikaa, joten QTc-ajan pidentymisen riski saattaa olla odotettavissa myös silloin, jos ketokonatsolia käytetään meflokiinilla toteutettavan estolääkityksen tai malarian hoidon aikana tai 15 viikon kuluessa viimeisen meflokiiniannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Potilasta on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos hänellä esiintyy sydämen rytmihäiriötä tai sydämentykytystä, kun hän käyttää meflokiinia estolääkitykseen. Nämä oireet saattavat harvinaisissa tapauksissa edeltää vaikea-asteisia sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Kouristukset:

Meflokiini saattaa lisätä epilepsiapotilailla kouristusriskiä. Meflokiinia on siksi käytettävä tälle potilasryhmälle vain hoitona (eli ei estolääkkeenä) ja vain pakottavissa tilanteissa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Meflokiinin ja antikonvulsivisen lääkityksen (esim. valproaatti, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini) samanaikainen käyttö saattaa heikentää em. lääkityksen kouristuksia ehkäisevää vaikutusta laskemalla antikonvulsantin pitoisuutta plasmassa. Epilepsialääkkeitä, kuten valproaattia, karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia, ja meflokiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden epilepsialääkepitoisuutta veressä on siksi seurattava ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Meflokiinin ja kouristuskynnystä tunnetusti alentavien lääkkeiden (masennuslääkkeet, kuten trisykliset tai selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), bupropioni, psykoosilääkkeet, tramadoli, klorokiini tai jotkut antibiootit) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa kouristusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Neuropatia:

Meflokiinia käyttävillä potilailla on raportoitu polyneuropatiatapauksia (yksinään tai yhdistelmänä esiintyvien neurologisten oireiden, kuten kivun, kuumotuksen, aistihäiriöiden tai lihasheikkouden perusteella).

Meflokiinin käyttö on lopetettava, jos potilaalla esiintyy neuropaattisia oireita, kuten kipua, kuumotusta, pistelyä, tunnottomuutta ja/tai heikkoutta, jotta voidaan välttää peruuttamattoman tilan kehittyminen (ks. kohta 4.8).

Silmät:

Potilaat, joilla ilmenee näköhäiriöitä on lähetettävä lääkärin vastaanotolle, koska tietyt sairaudet (esim. verkkokalvon sairaudet tai optikusneuropatia) saattavat vaatia meflokiinihoidon lopettamista.

Heikentynyt maksan toiminta:

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, meflokiinin eliminaatio saattaa hidastua, mikä johtaa suurempaan pitoisuuteen plasmassa ja suurempaan haittavaikutusriskiin.

Munuaisten vajaatoiminta:

Koska meflokiinin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoa, käytössä on oltava varovainen.

Pneumoniitti:

Meflokiinia käyttävillä potilailla on raportoitu mahdollisesti allergiaan liittyvää pneumoniittia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu meflokiinihoidon aikana hengitysvaikeuksia, kuivaa yskää tai kuumetta tms., häntä on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen tutkimuksia varten.

Veri ja imukudos:

Meflokiinihoidon aikana on raportoitu agranulosytoosia ja aplastista anemiasia (ks. kohta 4.8).

CYP3A4-estäjät ja -induktorit:

Isoentsyymien CYP3A4 estäjät ja induktorit saattavat muuttaa meflokiinin farmakokinetiikkaa/metaboliasia, mikä johtaa plasman meflokiinipitoisuuden suurenemiseen tai pienenemiseen (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset rokotteiden kanssa:

Kun meflokiinia käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien eläviä taudinaiheuttajia sisältävien lavantautirokotteiden kanssa, immunisaation heikentymistä ei voida sulkea pois. Rokotus suun kautta otettavalla heikennettyjä eläviä bakteereja sisältävällä rokotteella on siksi annettava vähintään 3 päivää ennen ensimmäistä meflokiiniannosta (ks. kohta 4.5).

Pitkäaikaiskäyttö:

Tätä lääkettä ei kliinisissä tutkimuksissa käytetty pidempään kuin yhden vuoden ajan. Jos lääkettä on tarkoitus käyttää pitkäkestoisesti, potilas on tutkittava säännöllisesti mm. tekemällä maksan toimintakokeet ja säännölliset silmätutkimukset.

Galaktoosi-intoleranssi:

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Maantieteellinen lääkeresistenssi:

P. falciparum on monilla alueilla lääkkeille resistentti, joten paras malarian estolääkitys saattaa vaihdella alueittain. Meflokiinille resistenttejä *P. falciparum* -kantoja on raportoitu, erityisesti niillä Kaakkois-Aasian alueilla, joilla esiintyy moniresistenttejä kantoja. Joillakin alueilla on havaittu ristiresistenssiä meflokiinin ja halofantriinin välillä sekä meflokiinin ja kiniinin välillä. Kansalliset terveysturvaviranomaiset antavat neuvoja ja opastusta eri alueiden resistenssitilanteesta.

Hypoglykemia:

Jos potilaalla on synnynnäinen hyperinsulineeminen hypoglykemia, hypoglykemian mahdollisuus pitää ottaa huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Halofantriini:

On olemassa näyttöä, että halofantriinin käyttö meflokiinilla toteutettavan estolääkityksen tai malarian hoidon aikana tai 15 viikon kuluessa viimeisen meflokiiniannoksen jälkeen aiheuttaa merkittävää QTc-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Meflokiiniin ei yksinään käytettynä ole todettu liittyvän kliinisesti

merkitsevää QTc-ajan pitenemistä.

Muut QTc-aikaa pidentävät lääkkeet:

Muiden sydämen johtumista tunnetusti muuttavien lääkkeiden (esim. rytmihäiriölääkkeiden tai beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien, antihistamiinien tai H1-salpaajien, trisyklisten masennuslääkkeiden ja fentiatsiinin) samanaikainen käyttö saattaa myös edistää QTc-ajan pitenemistä.

Epilepsialääkkeet ja kouristuskynnystä alentavat lääkkeet:

Meflokiinia epilepsialääkehoidon (esim. valproaatin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin) aikana ottavien potilaiden epilepsialääkkeiden kouristuksia ehkäisevä vaikutus on hävinnyt ja epilepsialääkkeiden pitoisuus veressä on ollut oletettua pienempi. Epilepsialääkeannoksen muuttaminen saattaa siksi olla joissakin tapauksissa tarpeen.

Meflokiinin ja kouristuskynnystä tunnetusti alentavien lääkkeiden (masennuslääkkeet, kuten trisykliset tai selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), bupropioni, psykoosilääkkeet, tramadoli, klorokiini tai jotkut antibiootit) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa kouristusten riskiä (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset/CYP3A4-estäjät ja -induktorit:

Meflokiini ei estä eikä indusoi sytokromi P450 -entsyymijärjestelmää. Meflokiinin kanssa samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metabolia ei siksi oletettavasti muutu. Isoentsyymin CYP3A4 induktorit (rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, efavirensi) tai estäjät saattavat kuitenkin muuttaa meflokiinin farmakokinetiikkaa/metaboliaa, mikä johtaa plasman meflokiinipitoisuuden suurenemiseen tai pienenemiseen. Näiden vaikutusten klinisiä seurauksia ei tiedetä, joten tarkka kliininen seuranta on aiheellista (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutukset rokotteiden kanssa:

Kun meflokiinia käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien eläviä taudinaiheuttajia sisältävien lavantautirokotteiden kanssa, immunisaation heikentymistä ei voida sulkea pois. Rokotus suun kautta otettavalla heikennettyjä eläviä bakteereja sisältävällä rokotteella on siksi annettava vähintään 3 päivää ennen ensimmäistä meflokiiniannosta (ks. kohta 4.4).

Muita yhteisvaikutuksia ei tunneta. Meflokiinin vaikutus muita lääkkeitä, etenkin antikoagulantteja tai diabeteslääkkeitä, samanaikaisesti käyttäviin on tästä huolimatta tarkistettava ennen matkalle lähtöä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Meflokiini oli teratogeenista hiirille ja rotille sekä sikiötoksista kaniineille. Laaja kliininen kokemus Lariam-estohoidosta ei ole kuitenkaan osoittanut sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta. Näin ollen:
– koska malaria on raskauden aikana vakava sairaus, raskaana olevia tai raskauden alkamista toivovia naisia pitää kehottaa olemaan matkustamatta endeemisille alueille. Meflokiinin käyttöä estohoitoon voidaan harkita raskauden vaiheesta riippumatta, mutta käyttöaiheita pitää noudattaa tarkoin.
– meflokiinin käyttö malarian hoitoon raskauden aikana on rajoitettu akuutin komplisoitumattoman malarian hoitoon silloin, kun kiniinin käyttö on vasta-aiheista tai jos potilaan malarian aiheuttaja on kiniinille resistentti *Plasmodium falciparum*.

Jos raskaus kuitenkin alkaa lääkkeen käytön aikana, ei raskauden keskeyttämistä pidetä perusteltuna. Meflokiinin raskaudenaikaisessa käytössä on noudatettava voimassa olevia kansallisia ja kansainvälisiä ohjeistuksia.

Imetys

Meflokiini erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä, mutta sen vaikutusta ei tunneta. Meflokiinin käyttöä pitää varotoimena välttää imetyksen aikana. Meflokiinin imetyksenaikaisessa käytössä on noudatettava voimassa olevia kansallisia ja kansainvälisiä ohjeistuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valppautta ja hienomotorista koordinaatiota edellyttävissä toiminnoissa, kuten auton ajamisessa, lentokoneen lentämisessä, koneiden käyttämisessä ja laitesukelluksessa, on noudatettava varovaisuutta, koska meflokiinin käytön aikana ja sen jälkeen on raportoitu heite- ja kiertohuimausta ja tasapainovaikeuksia sekä muita keskus- ja ääreishermoston häiriöitä sekä psyykkisiä häiriöitä. Tällaisia vaikutuksia saattaa esiintyä hoidon lopettamisen jälkeen. Pienellä joukolla potilaita on raportoitu, että heite- ja kiertohuimaus sekä tasapainovaikeudet voivat jatkua kuukausien ajan tai pidempään lääkkeen käytön lopettamisenkin jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Meflokiinin haittavaikutukset eivät akuutin malarian hoitoon annettuina annoksina välttämättä ole erotettavissa itse sairauden oireista. Estolääkityksessä meflokiinin turvallisuusprofiilille tyypillistä on neuropsykiatristen haittavaikutusten vallitsevuus. Haittavaikutuksia saattaa ilmaantua vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Meflokiinin käytössä estolääkitykseen yleisimmin esiintyvät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu ja huimaus. Pahoinvointi ja oksentelu ovat yleensä lieviä ja saattavat vähentyä pitkäaikaisessa käytössä, vaikka lääkepitoisuus plasmassa suureneekin. Pienellä joukolla potilaita on raportoitu, että neuropsykiatriset haittavaikutukset (esim. masennus, heite- tai kiertohuimaus ja tasapaino-ongelmat) saattoivat jatkua kuukausia tai pidempään vielä lääkkeen käytön lopettamisenkin jälkeen.

b) Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin sekä kaksoissokkoutetun, satunnaistetun, 483 tutkittavalla tehdyn meflokiinitutkimuksen tietoihin perustuva haittavaikutusten yhteenveto (Overbosch et al, 2001). Tässä taulukossa mainitut esiintyvyydet perustuvat kaksoissokkoutettuun satunnaistettuun tutkimukseen.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedRA-elinjärjestelmä- ja esiintyvyydsuokkien mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos^{e)}	
Tuntematon	Agranulosytoosi, aplastinen anemia, leukopenia, leukosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä^{e)}	
Tuntematon	Yliherkkyys, joka vaihtelee lievistä ihovaikutuksista anafylaksiaan
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt^{a), b), e)}	
Hyvin yleinen	Epänormaalit unet, unettomuus
Yleinen	Masennus, ahdistuneisuus
Tuntematon	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen, kaksisuuntainen mielialahäiriö, psykoottinen häiriö, mukaan lukien mm. harhaluuloisuus, depersonalisaatio, mania ja skitsofrenia/skitsofreenistyyppinen häiriö, harhaluuloisuus, paniikkikohtaukset,

	sekavuustila, aistiharhat, aggressiivisuus, agitaatio, levottomuus, mielialan heilahtelut, keskittymiskyvyn häiriöt
Hermosto ^{a), b), c)}	
Yleinen	Huimaus, päänsärky
Tuntematon	Enkefalopatia, aivohermohalvaus, kouristukset, muistamattomuus (toisinaan pitkäkestoista, yli 3 kuukauden ajan), pyörtyminen, puheen häiriöt, muistin heikkeneminen, tasapainohäiriöt, kävelyn häiriö, perifeerinen motorinen neuropatia (mukaan lukien parestesiat, vapina ja ataksia), perifeerinen sensorinen neuropatia, uneliaisuus
Silmät ^{c)}	
Yleinen	Näkökyvyn heikkeneminen
Tuntematon	Kaihi, verkkokalvon häiriöt ja optikusneuropatia, joka saattaa esiintyä oireettomana hoidon aikana tai sen jälkeen, näön sumeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Kiertohuimaus
Tuntematon	Sisäkorvan häiriöt, mukaan lukien tinnitus, osittainen kuurous (toisinaan pitkäkestoinen), kuulon heikkeneminen, hyperakuusi
Sydän ^{c)}	
Tuntematon	Eteis-kammiokatkos, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, epäsäännöllinen sydämen syke, lisälyönnit, muut ohimenevät johtumishäiriöt
Verisuonisto	
Tuntematon	Sydämen ja verisuoniston häiriöt (hypotensio, hypertensio, punastelu)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina ^{c)}	
Tuntematon	Keuhkokuume, mahdollisesti allergiasta johtuva pneumoniitti, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, oksentelu
Tuntematon	Haimatulehdus, dyspepsia
Maksa ja sappi ^{c)}	
Tuntematon	Maksan toimintahäiriö, hepatiitti, ikterus, oireeton ohimenevä transaminaasipitoisuuden (ALAT, ASAT, GGT) suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Kutina
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, eryteema, nokkosihottuma, alopesia, liukahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihashoikkous, lihasspasmit, lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Turvotus, rintakipu, astenia, huonovointisuus, uupumus, vilunväreet, kuume
Munuaiset ja virtsatie	
Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

^{a)} Näiden oireiden on raportoitu toisinaan jatkuneen pitkään meflokiinin käytön lopettamisen jälkeen

^{b)} Ks. kohta 4.8 c)

^{c)} Ks. kohta 4.4.

c) Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Neuropsykiatriset haittavaikutukset:

Jos meflokiinin käytössä estolääkityksenä esiintyy neuropsykiatrisia reaktioita tai mielentilan muutoksia, potilasta on kehotettava lopettamaan meflokiinin käyttö ja hakeutumaan lääkärinhoitoon, jotta meflokiini

voidaan vaihtaa toiseen malarian estolääkitykseen (ks. kohta 4.4).

Poikkeavat unet/painajaiset

Poikkeavat unet ja unettomuus ovat meflokiinin hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joten ne pitää huomioida tutkittaessa potilaan raportoimia meflokiinin vaikutuksia psyykkiseen tilaan tai siitä aiheutuvia psyykkisen tilan muutoksia (ks. kehystetty varoitus kohdassa 4.4).

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei todettu G6PD-puutokseen liittyvää hemolyysia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Meflokiinin yliannostus saattaa johtaa edellä kohdassa 4.8 (Haittavaikutukset) mainittujen oireiden voimistumiseen.

Hoito

Meflokiinin yliannoksen jälkeen potilaalle annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Lääkehiilen antoa suun kautta meflokiinin imeytymisen vähentämiseksi voidaan harkita tunnin kuluessa yliannoksen nielemisestä. Sydämen toimintaa (EKG:llä, jos mahdollista) ja neuropsykiatrista tilaa seurataan vähintään 24 tunnin ajan. Tarpeen mukaan annetaan oireenmukaista ja tehostettua elintoimintoja ylläpitävää hoitoa, etenkin kardiovaskulaaristen häiriöiden yhteydessä. Meflokiini ja sen metaboliitit poistuvat elimistöstä hemodialyysin avulla vain vähäisessä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Malarialääkkeet, kiniiniaikaloidit.

ATC-koodi: P01BC02

Lariamien teho perustuu ihmisen malariaparasitiittien, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* ja *P. ovale*, tuhoutumiseen aseksuaalisessa, intraerytrosyyttisessä vaiheessa. Lariam tehoa myös sellaisiin malariaparasitiitteihin, jotka ovat resistenttejä muille malarialääkkeille, kuten klorokiinille, proguanilille, pyrimetamiinille ja pyrimetamiinin ja sulfonamidin yhdistelmille.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Meflokiinin oraalista, absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu parenteraalisen annostuksen puuttuessa. Tableteilla hyötyosuus oli yli 85 % oraaliseen mikstuuraan verrattuna. Ruoka vaikuttaa

huomattavasti sekä imeytymisnopeuteen että vaikuttavan aineen imeytyvään määrään nostaa biologista hyötyosuutta noin 40 %:lla. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6–24 tunnin (mediaani noin 17 tuntia) kuluttua oraalista kerta-annoksesta. Huippupitoisuus plasmassa (mikrog/l) vastaa karkeasti annosta milligrammoina, esim. yhdellä 1000 mg:n annoksella saadaan 1000 mikrog:n/l huippupitoisuus plasmassa. Maksimaaliset 1000–2000 mikrog/l vakaan tilan pitoisuudet on saatu viikoittaisella 250 mg:n annoksella 7–10 viikon hoidon jälkeen.

Jakautuminen

Terveillä aikuisilla jakautumistilavuus on noin 20 l/kg, mikä osoittaa meflokiinin huomattavan jakautumisen kudoksiin. Meflokiinin pitoisuus loisia sisältävissä erytrosyyteissä saattaa olla kaksinkertainen verrattuna pitoisuuksiin plasmassa. 98 % meflokiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Kliinisen kokemuksen valossa pienin suppressiivinen meflokiinin plasmapitoisuus on luokkaa 600 mikrog/l.

Meflokiini läpäisee istukan. Erittyminen äidinmaitoon näyttää olevan erittäin pientä (ks. "Raskaus ja imetys").

Metabolia

Meflokiini metaboloituu pääasiassa maksassa sytokromi P450-järjestelmän kautta. *In vitro* - ja *in vivo* -tutkimustulokset antavat viitteitä siitä, että CYP3A4 olisi metabolian keskeisin isoentsyymi. Kaksi metaboliittia on eristetty ihmisestä. Päämetaboliitti, 2,8-bis(trifluorometyyli)-4-kinoliinikarboksylihappo, on inaktiivinen *P. falciparumia* kohtaan. Terveillä, vapaaehtoisilla henkilöillä suoritetun tutkimuksen mukaan päämetaboliitti oli havaittavissa plasmassa 2–4 tunnin kuluttua oraalista kerta-annoksesta. Plasman huippupitoisuudet, jotka olivat em. metaboliitilla noin 50 % korkeammat kuin meflokiinin, saavutettiin kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen päämetaboliitin pitoisuus plasmassa laski samalla nopeudella kuin meflokiinin. Päämetaboliitin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli 3–5 kertaa suurempi kuin meflokiinin AUC. Toinen metaboliitti on alkoholijohdannainen ja sitä tavattiin ainoastaan pieninä määrinä.

Eliminaatio

Useissa terveillä aikuisilla suoritetuissa tutkimuksissa meflokiinin puoliintumisaika vaihteli kahden ja neljän viikon välillä keskiarvon ollessa noin kolme viikkoa. Kokonaispuhdistuma, joka pääosiltaan on hepaattista, on n. 30 ml/min. Meflokiini ilmeisesti erittyy pääasiassa sappeen ja ulosteeseen. Vapaaehtoisilla henkilöillä muuttumattoman meflokiinin ja sen päämetaboliitin erittymisen virtsaan havaittiin vastaavasti olevan 9 % ja 4 %. Muita metaboliitteja ei virtsasta voitu mitata.

Farmakokinetiikka erityisissä kliinisissä tilanteissa

Lapset ja aikuiset: Meflokiinin farmakokinetiikka ei muutu iän mukana. Siksi lasten annos voidaan määritellä aikuisten suositusannoksesta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ei ole suoritettu farmakokineettisiä tutkimuksia, sillä vain pieni määrä lääkkeestä poistuu munuaisten kautta. Meflokiini ja sen päämetaboliitti eivät ole merkittävästi poistettavissa hemodialyysillä. Dialyysipotilaille ei tarvita täten erityistä annoksen säätöä, kun halutaan saavuttaa vastaava meflokiinipitoisuus plasmassa kuin terveillä henkilöillä. Raskaus ei vaikuta kliinisesti merkittävästi meflokiinin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettisiä eroja on kuitenkin havaittu eri etnisten kansojen välillä. Käytännössä tällä on vähäinen merkitys hoidettavan henkilön immuunitilanteeseen ja loisen herkkyyteen verrattuna. Pitkäaikaisestolääkityksessä meflokiinin eliminaation puoliintumisaika pysyy muuttumattomana.

Meflokiinin imeytyminen saattaa olla epätäydellistä vakavasti sairailta potilailta (esim. aivomalariaa sairastavilla).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloxamer 3800 (polyoksietyleeni-polyoksi-propyleeni-kopolymeeri), mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti vastaten laktoosia 48 mg, maissitärkkelys, krospovidoni, ammoniumkalsiumalginaatti, talkki ja magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

8 tablettia sisältävä OPA/ALU/PVC-alumiiniläpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9448

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.3.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LARIAM® 250 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 274,09 mg racemiskt meflokinhydroklorid, vilket motsvarar 250 mg meflokin.

Hjälpämnen: varje tablett innehåller 50,61 mg laktosmonohydrat, vilket motsvarar 48 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, försedd med brytskåra (krysskåra), diameter cirka 12,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Det rekommenderas att hälsovårdsmyndigheters och WHO:s rekommendationer tas i beaktande vid förskrivning av antimalariamedel.

Profylax mot malaria

Lariam rekommenderas som profylax mot malaria, särskilt vid resor till malariaområden där risken att få en infektion orsakad av *P. falciparum*-stammar som är resistenta mot andra malariamedel är stor.

Behandling av malaria

Lariam är indicerat för oral behandling av malaria, särskilt malaria orsakad av *P. falciparum* i fall där patogenen är resistent mot andra malariamedel. Lariam kan även användas för behandling av malaria orsakad av *P. vivax* samt för behandling av malaria vid blandinfektion (se avsnitt 4.2, Behandling av malaria). Parasiternas känslighet kan variera mellan olika geografiska områden och olika perioder, och därför rekommenderas att nationella och internationella behandlingsrekommendationer följs.

Beredskapsmedicinering

Lariam kan också förskrivas som beredskapsmedicinering till resenärer för egenvård av misstänkt malaria i nödsituationer där adekvat läkarvård inte kan fås inom 24 timmar efter att symtomen uppkommit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Meflokin har en besk och något brännande smak. Det rekommenderas att Lariam tabletter tas efter en måltid med en riklig mängd (minst ett glas) vätska. När läkemedlet ges till barn eller till personer med sväljsvårigheter kan tableterna krossas och lösas upp i en liten mängd vatten, mjölk eller annan dryck.

Om profylaxen med meflokin misslyckas ska ett annat malariamedel för kurativ behandling av sjukdomen väljas med omsorg. Användning av halofantrin, se avsnitten 4.3, 4.4 och 4.5.

Profylax mot malaria

Normaldosering

Barn: Rekommenderad dos av Lariam vid profylax är cirka 5 mg/kg en gång i veckan.

<u>Vikt</u>	<u>Dos</u>
5–20 kg	1/4 tabl.
> 20–30 kg	1/2 tabl.
> 30–45 kg	3/4 tabl.
> 45 kg	1 tabl.

Vuxna: 1 tablett en gång i veckan.

För att säkerställa tolerabiliteten av meflokin före ankomsten till ett endemiskt område rekommenderas att den profylaktiska behandlingen med meflokin inleds 10 dagar före resans början (d.v.s. första dosen tas 10 dagar före och andra dosen 3 dagar före resans början). De efterföljande doserna tas en gång i veckan (alltid på samma veckodag).

Erfarenheten av användning av Lariam hos spädbarn som är yngre än tre månader eller har en kroppsvikt på < 5 kg är begränsad. Dosen för barn har fastställts utgående från den rekommenderade dosen för vuxna (se avsnitt 5.2).

Specialdosering

Avsedd för resenärer som bokat en sista minuten-resa till ett högriskområde. Om insättning av profylaktisk behandling en vecka före ankomst till ett endemiskt område inte är möjligt måste läkemedelsbehandlingen inledas med en uppladdningsdos, som består av en veckodos som tas tre dagar i rad, följt av normal dosering en gång i veckan:

Dag 1	1:a dosen
Dag 2	2:a dosen
Dag 3	3:e dosen
Därefter	normal veckodos

Efter uppladdningsdosen kan det förekomma mer biverkningar.

I vissa fall, till exempel om resenären använder andra läkemedel, kan insättning av den profylaktiska behandlingen 2–3 veckor före resans början vara motiverat, så att eventuella interaktioner mellan de olika läkemedlen upptäcks i tid (se avsnitt 4.5).

För att minimera risken för malaria ska den profylaktiska behandlingen fortsätta i fyra veckor efter att resenären lämnat malariaområdet, för att säkerställa en suppressiv plasmakoncentration av läkemedlet när merozoiterna frigörs från levern.

Om profylaxen med Lariam misslyckas ska ett annat läkemedel för kurativ behandling av sjukdomen

väljas med omsorg. Samtidig användning av halofantrin (malariamedel): se avsnitten 4.3, 4.4 och 4.5.

Behandling av malaria

Normaldosering

Behandlingstiden är ett dygn. Rekommenderad totaldos av meflokin för icke-immuna patienter är 20–25 mg/kg:

<u>Vikt</u>	<u>Totaldos</u>	<u>Deldos (*)</u>
5–10 kg	½–1 tabl.	
> 10–20 kg	1–2 tabl.	
> 20–30 kg	2–3 tabl.	2 + 1
> 30–45 kg	3–4 tabl.	2 + 2
> 45–60 kg	5 tabl.	3 + 2
> 60 kg	6 tabl.	3 + 2 + 1

*För att begränsa förekomsten och svårighetsgraden av biverkningar kan totaldosen fördelas på 2–3 deldoser som tas var 6:e till var 8:e timme.

Data om användning av Lariam hos spädbarn som är yngre än tre månader eller har en kroppsvikt på < 5 kg är begränsade.

Det finns ingen erfarenhet av totaldoser på fler än sex tabletter för kraftigt överviktiga patienter.

Specialdosering

Meflokin är indicerat för behandling av okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum*.

Artemisinbaserad kombinationsbehandling (ACT) rekommenderas normalt som behandling av *P. falciparum*-malaria. Meflokin kan användas som en del av ACT-behandlingen. Parasiternas känslighet kan variera mellan olika geografiska områden och olika perioder, och därför rekommenderas att nationella och internationella behandlingsrekommendationer följs.

Till delvis immuna personer, t.ex. personer som bor i endemiska malariaområden, måste också en full normaldos ges. Patienter som kräks inom 30 minuter efter läkemedelsintaget ska ta ytterligare en fulldos. För patienter som kräks inom 30–60 minuter efter läkemedelsintaget räcker det med ett intag av ytterligare en halv dos.

Efter behandling av malaria orsakad av *P. vivax* ska relaps förebyggas med ett 8-aminokinolinderivat (t.ex. primakin) för att avdöda parasiter i det hepatiska skedet.

Behandlingen med Lariam ska inte upprepas för patienter hos vilka en full behandlingskur med Lariam inte gett effekt inom 48–72 timmar, utan en lämplig alternativ läkemedelsbehandling ska ges istället. Om malaria konstateras trots att patienten använt Lariam som profylax ska läkemedlet som ges som kurativ behandling av malaria väljas med särskild noggrannhet. Beträffande samtidig användning av Lariam och halofantrin, se avsnitten 4.3, 4.4 och 4.5.

Lariam kan användas för behandling av allvarlig, akut malaria efter en initial intravenös kininbehandling som pågått i minst 2–3 dagar. Skadliga interaktioner kan till största delen undvikas genom att ge Lariam först 12 timmar efter den sista kinindosen.

Patienterna ska vara medvetna om att en reinfektion eller recrudescens infektion är möjlig också efter en effektiv läkemedelsbehandling mot malaria.

Beredskapsmedicinering för egenvård

Lariam kan förskrivas till resenärer för användning i nödsituationer där malaria misstänks och adekvat läkarvård inte kan fås inom 24 timmar efter att symtomen uppkommit. Då ska patienten inleda läkemedelsbehandling med en dos om cirka 15 mg/kg, d.v.s. personer med en kroppsvikt på ≥ 45 kg ska ta 3 tabletter Lariam som initial dos. Patienter som inte har tillgång till adekvat vård inom 24 timmar efter den initiala dosen ska ta en andra deldos (2 tabl./person med en kroppsvikt på ≥ 45 kg) efter 6–8 timmar, såvida inga allvarliga biverkningar har uppkommit efter den första dosen. Personer med en kroppsvikt på > 60 kg ska ta ytterligare en tredje deldos, bestående av 1 tablett, 6–8 timmar efter den andra dosen (se avsnitt 4.2, Behandling av malaria).

Patienterna ska uppmanas att uppsöka läkare för att få den förmodade diagnosen bekräftad eller utesluten så snart som möjligt efter egenvården av den misstänkta malarian, även om de skulle uppleva att de tillfrisknat helt.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot meflokin eller besläktade substanser (t.ex. kinin, kinidin) eller mot något hjälpämne i preparatet.

Profylax hos patienter med depression i aktiv fas eller som tidigare haft depression, patienter med generaliserat ångestsyndrom, psykos, självmordsförsök, självmordstankar och självskaðebeteende, schizofreni eller andra psykiska störningar samt patienter som har haft konvulsioner, oavsett orsak (se avsnitten 4.4 och 4.5).

På grund av risken för potentiellt dödlig förlängning av QTc-intervallet får halofantrin inte användas under profylax mot eller behandling av malaria med meflokin eller inom 15 veckor efter den sista dosen meflokin (se avsnitten 4.4. och 4.5).

Tidigare genomgången svartvattenfeber, en komplikation av falciparum-malaria med massiv intravaskulär hemolys som orsakar hemoglobinuri.

Svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitten 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Neuropsykiatriska biverkningar:

Meflokin kan orsaka psykiatriska symtom såsom ångestsyndrom, paranoia, depression, hallucinationer och psykos. Psykiatriska symtom som sömnlöshet, avvikande drömmar/mardrömmar, akut ångest, depression, rastlöshet eller förvirring måste betraktas som prodromalsymtom till en allvarligare händelse (se avsnitt 4.8). Fall av självmord, självmordstankar och självskaðebeteende såsom självmordsförsök (se avsnitt 4.8) har rapporterats.

Patienter som använder meflokin som profylax mot malaria ska informeras om att ifall dessa reaktioner eller förändringar i det mentala tillståndet uppkommer under användning av meflokin ska de sluta använda meflokin och uppsöka läkare, så att meflokin kan ersättas med en annan profylaktisk malariabehandling.

Biverkningar kan också förekomma efter avslutad läkemedelsbehandling.

Hos ett litet antal patienter har det rapporterats att neuropsykiatriska biverkningar (t.ex. depression, yrsel eller rotatorisk yrsel och balansproblem) kunnat kvarstå i månader eller längre också efter att behandlingen avslutats.

För att minimera risken för dessa biverkningar får meflokin inte användas som profylax hos patienter med psykiska störningar i anamnesen eller aktiva psykiska störningar som depression, ångestsyndrom, schizofreni eller andra psykiska störningar (se avsnitt 4.3).

Överkänslighet:

Överkänslighetsreaktioner, från lindriga hudreaktioner till anafylaxi, kan förekomma (se avsnitt 4.8).

Kardiotoxicitet:

Samtidig användning av meflokin och andra besläktade substanser (t.ex. kinin, kinidin och klorokin) kan leda till EKG-avvikelser.

På grund av risken för potentiellt dödlig förlängning av QTc-intervallet får halofantrin inte användas under profylax mot eller behandling av malaria med meflokin eller inom 15 veckor efter den sista dosen meflokin. Samtidig användning av ketokonazol och meflokin orsakar förhöjda plasmakoncentrationer och förlängd eliminationshalveringstid för meflokin, och därmed kan en risk för QTc-förlängning också förväntas om ketokonazol används under profylax mot eller behandling av malaria med meflokin eller om ketokonazol tas inom 15 veckor efter den sista dosen meflokin (se avsnitten 4.5 och 5.2).

Patienterna ska instrueras att kontakta läkare om arytmier eller palpitationer förekommer under profylaktisk behandling med meflokin. Dessa symtom kan i sällsynta fall föregå svåra hjärtbiverkningar.

Konvulsioner:

Hos patienter med epilepsi kan meflokin öka risken för konvulsioner. I denna patientgrupp ska meflokin därför endast användas som kurativ behandling (d.v.s. inte som profylax) och endast om tvingande skäl föreligger (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av meflokin och antikonvulsiva läkemedel (t.ex. valproat, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) kan försvaga den krampförebyggande effekten av de antikonvulsiva läkemedlen genom att minska deras plasmakoncentration. Därför ska koncentrationerna av antiepileptika i blodet monitoreras och dosen vid behov justeras hos patienter som samtidigt använder meflokin och antiepileptika såsom valproat, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin.

Samtidig användning av meflokin och läkemedel som sänker kramptröskeln (antidepressiva läkemedel såsom tricykliska antidepressiva eller selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI-läkemedel], bupropion, antipsykotika, tramadol, klorokin eller vissa antibiotika) kan öka risken för konvulsioner (se avsnitt 4.5).

Neuropati:

Fall av polyneuropati (baserat på neurologiska symtom, såsom smärta, brännande känsla, sensoriska störningar eller muskelsvaghet, som förekommer ensamt eller i kombination) har rapporterats hos patienter som använder meflokin.

Behandlingen med meflokin ska avbrytas hos patienter som får symtom på neuropati, såsom smärta, brännande eller stickande känsla, känselbortfall och/eller svaghet, för att undvika utveckling av ett irreversibelt tillstånd (se avsnitt 4.8).

Ögon:

Patienter som uppvisar synrubbingar ska hänvisas till en läkare, eftersom vissa tillstånd (t.ex. retinala sjukdomar eller optikusneuropati) kan kräva att behandlingen med meflokin avslutas.

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan elimineringen av meflokin ske långsammare, vilket leder till en högre plasmakoncentration och en större risk för biverkningar.

Nedsatt njurfunktion:

Meflokin ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, då mängden data om denna patientgrupp är begränsad.

Pneumonit:

Pneumonit som eventuellt är allergirelaterad har rapporterats hos patienter som använt meflokin (se avsnitt 4.8). Patienter som får symtom som andningssvårigheter, torrhosta eller feber etc. under behandling med meflokin ska uppmanas att kontakta läkare för att genomgå undersökningar.

Blodet och lymfsystemet:

Fall av agranulocytos och aplastisk anemi har rapporterats under behandling med meflokin (se avsnitt 4.8).

CYP3A4-hämmare och -inducerare:

Hämmare och inducerare av isoenzymet CYP3A4 kan förändra farmakokinetiken/metabolismen av meflokin, vilket leder till en ökad eller minskad plasmakoncentration av meflokin (se avsnitt 4.5).

Interaktioner med vacciner:

När meflokin tas tillsammans med oralt tyfoïdvaccin, som innehåller levande, försvagade patogener, kan en försvagning av immuniseringen inte uteslutas. Vaccinationer med vaccin som innehåller levande, försvagade bakterier ska därför genomföras minst 3 dagar före den första meflokindosen (se avsnitt 4.5).

Långtidsanvändning:

I kliniska prövningar har detta läkemedel inte använts under längre tid än ett år. Om läkemedlet ska användas under en längre tid ska patienten genomgå regelbundna undersökningar, däribland leverfunktionstester och regelbundna ögonundersökningar.

Galaktosintolerans:

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Geografisk läkemedelsresistens:

På många områden är *P falciparum* resistent mot läkemedel, och det mest lämpliga valet av profylax mot malaria kan därför variera från ett område till ett annat. Meflokinresistenta stammar av *P falciparum* har rapporterats, framför allt i de delar av Sydostasien där det förekommer multiresistenta stammar. Korsresistens mellan meflokin och halofantrin samt mellan meflokin och kinin har observerats i vissa områden. Nationella hälsovårdsmyndigheter ger råd och vägledning om resistenssituationen i olika områden.

Hypoglykemi:

Risken för hypoglykemi ska beaktas hos patienter med medfödd hyperinsulinemisk hypoglykemi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Halofantrin:

Det finns bevis för att användning av halofantrin under profylax mot eller behandling av malaria med meflokin eller inom 15 veckor efter den sista dosen meflokin orsakar en signifikant förlängning av QTc-intervallet (se avsnitten 4.3 och 4.4). Kliniskt signifikant QTc-förlängning har inte setts i samband med monoterapi med meflokin.

Andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet:

Samtidig användning av andra läkemedel som påverkar hjärtats retledningssystem (t.ex. antiarytmika eller betablockerare, kalciumantagonister, antihistaminer eller H₁-receptorblockerare, tricykliska antidepressiva och fentiazin) kan också bidra till en förlängning av QTc-intervallet.

Antiepileptika och läkemedel som sänker kramptröskeln:

Hos patienter som tagit meflokin under behandling med antiepileptika (t.ex. valproat, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) har försvagad krampförebyggande effekt och lägre plasmanivåer av antiepileptika än förväntat setts. Därför kan justering av dosen antiepileptika bli nödvändig i vissa fall. Samtidig användning av meflokin och läkemedel som sänker kramptröskeln (antidepressiva läkemedel såsom tricykliska antidepressiva eller selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI-läkemedel], bupropion, antipsykotika, tramadol, klorokin eller vissa antibiotika) kan öka risken för konvulsioner (se avsnitt 4.4).

Övriga interaktioner/CYP3A4-hämmare och -inducerare:

Meflokin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-enzymssystemet. Det förväntas därför inte att metabolismen av läkemedel som används samtidigt med meflokin påverkas. Inducerare (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz) eller hämmare av isoenzymet CYP3A4 kan dock förändra farmakokinetiken/metabolismen av meflokin, vilket leder till en ökad eller minskad plasmakoncentration av meflokin. De kliniska konsekvenserna av dessa effekter är okända, och därför är noggrann klinisk övervakning motiverat (se avsnitt 4.4).

Interaktioner med vacciner:

När meflokin tas tillsammans med oralt tyfoidvaccin, som innehåller levande, försvagade patogener, kan en försvagning av immuniseringen inte uteslutas. Vaccinationer med vaccin som innehåller levande, försvagade bakterier ska därför genomföras minst 3 dagar före den första meflokindosen (se avsnitt 4.4).

Inga andra interaktioner är kända. Effekten av meflokin hos resenärer som samtidigt använder andra läkemedel, särskilt när det gäller antikoagulantia eller antidiabetika, ska dock kontrolleras före avresa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I djurstudier var meflokin teratogent hos mus och råttor samt fetotoxiskt hos kanin, men omfattande klinisk erfarenhet av Lariam som profylaktisk behandling har inte visat på någon fetotoxicitet eller teratogenicitet. Därför:

- eftersom malaria är en allvarlig sjukdom under graviditet ska gravida kvinnor eller kvinnor som vill bli gravida avrådas från att resa till endemiska områden. Profylaktisk behandling med meflokin kan övervägas oavsett graviditetsskede men bör ges på strikt indikation.
- användningen av meflokin som kurativ behandling under graviditet är begränsad till behandling av akut okomplicerad malaria i de fall där kinin är kontraindicerat eller där malarian har orsakats av kininresistent *Plasmodium falciparum*.

Om en oplanerad graviditet skulle konstateras under läkemedelsbehandlingen anses behandlingen inte

utgöra en abortindikation. Vid användning av meflokin under graviditet ska gällande nationella och internationella riktlinjer följas.

Amning

Meflokin utsöndras i bröstmjolk i små mängder, men effekten av detta är inte känd. Som en försiktighetsåtgärd ska meflokin undvikas under amning. Vid användning av meflokin under amning ska gällande nationella och internationella riktlinjer följas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet ska iaktas när det gäller aktiviteter som kräver skärpa och finmotorisk koordination, såsom framförande av fordon och/eller flygplan (t.ex. piloter), användning av maskiner samt apparatdykning, eftersom yrsel, rotatorisk yrsel och balansrubbnings, andra störningar i centrala och perifera nervsystemet samt psykiska störningar har rapporterats under och efter behandling med meflokin. Dessa effekter kan förekomma också efter att behandlingen avslutats. Hos ett litet antal patienter har det rapporterats att yrsel och rotatorisk yrsel samt balansproblem kunnat kvarstå i månader eller längre också efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid meflokindoser som ges för behandling av akut malaria är det inte nödvändigtvis möjligt att skilja mellan biverkningar av meflokin och symtom på själva sjukdomen. Vid profylax karakteriseras biverkningsprofilen för meflokin främst av den höga andelen neuropsykiatriska biverkningar. Biverkningar kan förekomma också efter avslutad läkemedelsbehandling. De vanligaste biverkningarna vid profylaktisk behandling med meflokin är illamående, kräkningar och yrsel. Illamående och kräkningar är vanligen lindriga och kan minska vid långtidsanvändning, trots ökande plasmakoncentrationer av läkemedlet. Hos ett litet antal patienter har det rapporterats att neuropsykiatriska biverkningar (t.ex. depression, yrsel eller rotatorisk yrsel och balansproblem) kunnat kvarstå i månader eller längre också efter att behandlingen avslutats.

b) Biverkningstabell

I tabellen nedan presenteras en översikt av biverkningar baserad på data som inkommit efter marknadsintroduktionen samt data från en dubbelblind, randomiserad studie med 483 deltagare som fick meflokin (Overbosch et al, 2001). Frekvenserna som anges i tabellen baseras på den dubbelblinda, randomiserade studien.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA:s organsystem och frekvenskategorier. Frekvenserna har definierats enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom respektive frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

<i>Blodet och lymfsystemet</i> ^{c)}	
Ingen känd frekvens	Agranulocytos, aplastisk anemi, leukopeni, leukocytos, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i> ^{c)}	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet som varierar från lindriga hudreaktioner till anafylaxi
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Ingen känd frekvens	Minskad aptit
<i>Psykiska störningar</i> ^{a), b), c)}	
Mycket vanliga	Avvikande drömmar, insomni

Vanliga	Depression, ångest
Ingen känd frekvens	Självmod, självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende, bipolär sjukdom, psykotisk störning, inklusive bl.a. vanföreställningar, depersonalisation, mani och schizofreni/schizofreniform störning, paranoia, panikattacker, konfusion, hallucinationer, aggressivitet, agitation, rastlöshet, humörförändringar, bristande koncentrationsförmåga
Centrala och perifera nervsystemet ^{a), b), c)}	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Ingen känd frekvens	Encefalopati, kranialnervsförlamning, konvulsioner, amnesi (ibland långvarig, i mer än 3 månader), synkope, talsvårigheter, minnesnedsättning, balansrubbnings, gångstörning, perifer motorisk neuropati (inklusive parestesier, tremor och ataxi), perifer sensorisk neuropati, somnolens
Ögon ^{e)}	
Vanliga	Nedsatt syn
Ingen känd frekvens	Katarakt, retinala sjukdomar och optikusneuropati, som kan förekomma utan symtom under eller efter behandling, dimsyn
Öron och balansorgan	
Vanliga	Rotatorisk yrsel
Ingen känd frekvens	Vestibulära störningar, inklusive tinnitus, partiell dövhet (ibland långvarig), nedsatt hörsel, hyperakusi
Hjärtat ^{e)}	
Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block, takykardi, palpitationer, bradykardi, oregelbunden puls, extrasystolier, andra övergående retledningsrubbnings
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Kardiovaskulära störningar (hypotension, hypertension, flush)
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum ^{e)}	
Ingen känd frekvens	Pneumoni, pneumonit som eventuellt är allergirelaterad, dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, diarré, buksmärta, kräkningar
Ingen känd frekvens	Pankreatit, dyspepsi
Lever och gallvägar ^{e)}	
Ingen känd frekvens	Hepatisk dysfunktion, hepatit, ikterus, asymtomatiska övergående förhöjningar av transaminasnivåerna (ALAT, ASAT, GGT)
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Pruritus
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, utslag, erytem, urtikaria, alopeci, hyperhidros
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Myasteni, muskelspasmer, myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Ödem, bröstsmärta, asteni, allmän sjukdomskänsla, trötthet, frossa, feber
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, nefrit, förhöjd kreatininkoncentration i blodet

^{a)} Ibland har det rapporterats att dessa symtom har kvarstått länge efter avslutad behandling med meflokin

^{b)} Se avsnitt 4.8 c)

^{c)} Se avsnitt 4.4.

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Neuropsykiatriska biverkningar:

Om neuropsykiatriska reaktioner eller förändringar i det mentala tillståndet uppkommer under profylax

med meflokin ska patienten uppmanas att sluta använda meflokin och uppsöka läkare, så att meflokin kan ersättas med annan profylaktisk malariabehandling (se avsnitt 4.4).

Avvikande drömmar/mardrömmar

Avvikande drömmar och insomni är mycket vanliga biverkningar av meflokin. De ska därför tas i beaktande i utvärderingen av patienter som rapporterar effekter på eller förändringar i det mentala tillståndet vid behandling med meflokin (se rutan med varningstext i avsnitt 4.4).

Studier *in vitro* och *in vivo* påvisade ingen hemolys till följd av G6PD-brist.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering av meflokin kan symtomen som nämns ovan i avsnitt 4.8 bli mer uttalade.

Behandling

Patienterna ska ges symptomatisk och understödande behandling efter överdosering med meflokin. Det finns inga specifika antidoter. Oral administrering av medicinskt kol för att begränsa absorptionen av meflokin kan övervägas inom en timme efter intag av en överdos. Hjärtfunktion (om möjligt med EKG) och neuropsykiatrisk status ska övervakas i minst 24 timmar. Vid behov ges symptomatisk och intensiv understödande behandling, särskilt vid förekomst av kardiovaskulära störningar. Elimineringen av meflokin och dess metaboliter genom hemodialys är begränsad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Malariamedel, metanolkinoliner.

ATC-kod: P01BC02

Effekten av Lariam baserar sig på att humana malariaparasiter, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* och *P. ovale*, avdödas i det asexuella, erythrocytära stadiet. Lariam har också effekt på malariaparasiter som är resistenta mot andra malariamedel, såsom klorokin, proguanil, pyrimetamin och kombinationer av pyrimetamin och sulfonamid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den orala, absoluta biotillgängligheten av meflokin har inte undersökts, i avsaknad av en parenteral dosering. Med tabletter var biotillgängligheten > 85 % jämfört med oral mixtur. Föda har en signifikant

inverkan på både absorptionshastigheten och absorptionsgraden för den aktiva substansen och ökar biotillgängligheten med cirka 40 %. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 6–24 timmar (median cirka 17 timmar) efter en oral enkeldos. Den maximala plasmakoncentrationen (mikrog/l) motsvarar i stort sett dosen i milligram; t.ex. ger en dos på 1 000 mg en maximal plasmakoncentration på 1 000 mikrog/l. Maximala plasmakoncentrationer vid steady state på 1 000–2 000 mikrog/l har nåtts efter 7–10 veckors behandling med en dos på 250 mg per vecka.

Distribution

Hos friska vuxna är distributionsvolymen cirka 20 l/kg, vilket visar på en betydande vävnadsdistribution av meflokin. Koncentrationen av meflokin i erythrocyter som innehåller parasiter kan vara två gånger högre än plasmakoncentrationerna. Bindningsgraden till plasmaproteiner är 98 % för meflokin. Klinisk erfarenhet visar att den minsta suppressiva plasmakoncentrationen av meflokin är i storleksordningen 600 mikrog/l.

Meflokin passerar placenta. Utsöndringen i bröstmjölk verkar vara minimal (se ”Graviditet och amning”).

Metabolism

Meflokin metaboliseras huvudsakligen i levern via cytokrom P450-systemet. *In vitro*- och *in vivo*-studier antyder att CYP3A4 är det viktigaste isoenzymet som är involverat i metabolismen. Två metaboliter har isolerats från människa. Huvudmetaboliten, 2,8-bis(trifluorometyl)-4-kinolin-karboxylsyra, är inaktiv mot *P. falciparum*. I en studie på friska frivilliga kunde huvudmetaboliten observeras i plasma 2–4 timmar efter en oral enkeldos. Maximala plasmakoncentrationer, som var cirka 50 % högre för den ovannämnda metaboliten än för meflokin, uppnåddes efter två veckor. Därefter minskade plasmakoncentrationen av huvudmetaboliten med samma hastighet som för meflokin. Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) för huvudmetaboliten var 3–5 gånger högre än AUC för meflokin. Den andra metaboliten är ett alkoholderivat som har påträffats endast i små mängder.

Eliminering

I ett flertal studier på friska vuxna varierade halveringstiden för meflokin mellan två och fyra veckor, med ett medeltal på cirka tre veckor. Totalt clearance, som till största delen är hepatiskt, är cirka 30 ml/min. Meflokin utsöndras uppenbarligen i huvudsak i galla och feces. Hos frivilliga studiedeltagare konstaterades utsöndringen av oförändrat meflokin och dess huvudmetabolit i urinen vara 9 % respektive 4 %. Andra metaboliter kunde inte mätas i urinen.

Farmakokinetik i speciella kliniska situationer

Barn och vuxna: Farmakokinetiken för meflokin påverkas inte av patientens ålder. Därför kan dosen för barn fastställas utgående från den rekommenderade dosen för vuxna. Inga farmakokinetiska studier har utförts med personer med nedsatt njurfunktion, eftersom endast en liten mängd av läkemedlet elimineras renalt. Meflokin och dess huvudmetabolit kan inte avlägsnas genom hemodialys i någon betydande grad. Därmed behövs ingen särskild dosjustering för dialyspatienter för att uppnå motsvarande meflokin-koncentration i plasma som hos friska individer. Graviditet har ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för meflokin.

Däremot har farmakokinetiska skillnader observerats mellan olika etniska populationer. I praktiken har dessa dock ringa betydelse jämfört med patientens immunstatus och parasitens känslighet. Vid långtidsprofilax förblir eliminationshalveringstiden för meflokin oförändrad.

Absorptionen av meflokin kan vara ofullständig hos allvarligt sjuka patienter (t.ex. patienter med cerebral malaria).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Se avsnitt 4.6.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 3 800 (polyoxietylen-polyoxipropylen-kopolymer), mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat motsvarande 48 mg laktos, majsstärkelse, krospovidon, ammoniumkalciumalginat, talk och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/ALU/PVC-aluminiumblister innehållande 8 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9448

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.3.1987

Datum för den senaste förnyelsen: 24.3.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.11.2021