

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 malaria-lääkitys on valittava huolellisesti taudin hoitamiseksi. Halofantriinin käyttö, ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.

Malarian estolääkitys

Normaaliannostus

Lapset: Estolääkkeenä käytettynä Lariamien 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 Lariamien 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 (malaria-lääke) 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 artemisiniiniyhdistelmähoitoa (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 malarialääkityksen 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 lääkitymisen annoksella noin 15 mg/kg eli 45 kg tai sitä painavammat 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 painavammat 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 osannos, joka on yksi tabletti (ks. 4.2, kohta "Malarian hoito").

Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin vastaanotolle oletetun diagnoosin varmistamiseksi tai väääräksi 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 kiertohuimaus 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 häiriöitä tai on aktiivisia psyykkisiä häiriöitä, kuten masennusta, ahdistuneisuushäiriöitä, skitsofrenia tai muita mielenterveyden häiriöitä (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 kehoitettava 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 terveysterveysviranomaiset 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/metaboliala, mikä johtaa plasman meflokiinipitoisuuden suurenemiseen tai pieneneeseen. Näiden vaikutusten kliinisiä 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 kierto huimaus 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 yleisimmiksi 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 kierto huimaus 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 esiintyvyydsluokkien 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^{c)}	
Tuntematon	Agranulosytoosi, aplastinen anemia, leukopenia, leukosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä^{c)}	
Tuntematon	Yliherkkyys, joka vaihtelee lievistä iho-vaikutuksista anafylaksiaan
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt^{a), b), c)}	
Hyvin yleinen	Epänormaalit unet, unettomuus
Yleinen	Masennus, ahdistuneisuus
Tuntematon	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset ja itsetuhoisen 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), pyörtäminen, 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, liikkahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihashuikkous, lihasspasmit, lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	
Tuntematon	Turvotus, rintakipu, astenia, huonovointisuus, uupumus, vilunväreet, kuume
Munuaiset ja virtsatie	
Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus, suurentunut veren kreatiinipitoisuus

^{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 kehoitettava 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. Terveydenhuollon 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, kiniinialkaloidit.

ATC-koodi: P01BC02

Lariamien teho perustuu ihmisen malariaparasittien, *Plasmodium falciparumin*, *P. vivaxin*, *P. malariaen* ja *P. ovalen*, tuhoutumiseen aseksuaalisessa, intraerytrosyyttisessä vaiheessa. Lariamien tehoa myös sellaisiin malariaparasitteihin, jotka ovat resistenttejä muille malarialääkkeille, kuten klorokiinille, proguanilille, pyrimetamiinille ja pyrimetamiinin ja sulfonamidin yhdistelmille.

5.2 Farmakokinetiikka

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 nostaten 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(trifuorometyyli)-4-kinoliinikarboksyylihappo, 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 määrittellä 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 hemodialysysillä. 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 potilailla (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 Kestoaika

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

12.7.2018