

# 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, ks. 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 lääkintäviranomaisen ja WHO:n suositukset.

#### *Malarian ehkäisy*

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

#### *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).

#### *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.

#### *Malarian ehkäisy*

#### **Normaaliannostus**

Estolääkkeenä käytettynä Lariam suositeltu annos on noin 5 mg/kg kerran viikossa.

<u>Paino</u>	<u>Annos</u>
5–10 kg	1/8 tabl. *
10–20 kg	1/4 tabl.
20–30 kg	1/2 tabl.
30–45 kg	3/4 tabl.
> 45 kg	1 tabl.

\* Alle 10 kg painavien lasten tarkat annokset olisi parasta valmistaa apteekissa.

Viikoittainen annos tulisi ottaa säännöllisesti, aina samana viikonpäivänä ja mieluiten pääaterian jälkeen. Ensimmäinen annos tulisi ottaa vähintään viikkoa ennen endeemiselle alueelle saapumista. Kokemusta Lariamien käytöstä alle kolme kuukautta vanhoilla tai alle 5 kg painavilla pikkulapsilla on rajoitetusti. Lasten annos on määriteltävä aikuisten suositusannoksesta (ks. 5.2).

### **Erityisannosteluohjeet**

Tarkoitettu viime hetken matkaajille korkean riskin alueille. Jos ennaltaehkäisyn 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. 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

\* Vuorokausiannoksen jakaminen 2–3 osa-annokseen otettuna 6–8 tunnin välein saattaa vähentää haittavaikutusten vaikeusastetta ja esiintymistiheyttä.

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**

Osittain immuuneille henkilöille, esim. endeemisillä malaria-alueilla asuville, saattaa normaalia pienempi annos olla riittävä. 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-aminokinoliini-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 4.4 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.

Alueilla, joilla esiintyy multiresistenttiä malariaa, voidaan hoito aloittaa myös artemisiinilla tai sen johdannaisella ja jatkaa hoitoa Lariamilla.

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 lääkeyksityksen 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**

Lariam on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä meflokiinille tai samankaltaisille aineille (kiniini ja kinidiini) tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

Lariamia ei pidä määrätä malarian estolääkkeeksi masentuneille potilaille eikä potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt psykooseja tai kouristuksia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yliherkkyysoireita, jotka voivat vaihdella lievästä ihoärsytyksestä anafylaktiseen sokkiin, ei voida ennakoida, kuten ei useimpien muidenkaan lääkkeiden kohdalla.

Lariamia ei pidä antaa epileptikoille muutoin kuin malarian hoitoon ja vain pakottavista lääketieteellisistä syistä, koska Lariam saattaa lisätä kouristusriskiä (ks. 4.5).

Maksan toiminnan häiriöistä kärsivillä meflokiinin eliminaatio saattaa olla hidastunut, mikä johtaa meflokiinin kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Jos estolääkityksen aikana havaitaan akuuttia ahdistuneisuutta, masennusta, levottomuutta tai sekavuutta, on Lariam-lääkitys lopetettava ja suositeltava vaihtoehtoista hoitoa.

Jos Lariamia on käytetty *P. falciparumin*/*P. vivaxin* aiheuttaman sekamuotoisen malarian hoidossa, pitäisi relapsin estolääkityksenä käyttää 8-aminokinoliinia (esim. primakiinia) hepaattisessa vaiheessa olevien *P. vivax* -parasiittien tuhoamiseksi.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lariamien vaikuttavan aineen, meflokiinin, ja muiden samantyyppisten aineiden (kuten kiniinin, kinidiinin ja klorokiinin) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia EKG:ssä ja lisätä kouristusriskiä (ks. 4.2). Halofantriinin on raportoitu johtaneen QTc-välin huomattavaan pidentymiseen, jos sitä otetaan Lariamien käytön aikana tai 15 viikon kuluessa viimeisestä Lariam-annoksesta. Ketokonatsolin samanaikainen käyttö voi myös johtaa QTc-välin pidentymiseen. Samanaikaisesti tai 15 viikon kuluessa viimeisestä Lariam-annoksesta otettu ketokonatsoli nostaa meflokiinin plasmapitoisuutta ja pidentää meflokiinin eliminaation puoliintumisaikaa. Meflokiinilla yksinään ei ole havaittu kliinisesti merkittävää QTc-ajan pitenemistä.

Edellä mainittu yhteisvaikutus näyttää olevan ainoa tämäntyyppinen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus, vaikka sydämen johtumiseen vaikuttavien muiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö teoriassa voisi aiheuttaa QTc-välin pitenemisen. Näitä lääkkeitä ovat esim. rytmihäiriölääkkeet, beeta-adrenergiset salpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, antihistamiinit tai H<sub>1</sub>-reseptorisalpaajat, trisykliset antidepressantit ja fentiatsiinit. Ei ole varmuudella osoitettu, että meflokiinin ja yllä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö vaikuttaisi sydämen toimintaan.

Antikonvulsivista lääkitystä (esim. valproaatti, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini) käyttävillä henkilöillä Lariamien samanaikainen käyttö saattaa heikentää em. lääkityksen kouristuksia ehkäisevää vaikutusta laskemalla antikonvulsantin pitoisuuksia plasmassa. Antikonvulsivisen lääkityksen annoksen sovittaminen voi joillakin potilailla olla tarpeen (ks. 4.4).

Lariam saattaa heikentää samanaikaisesti annetun oraalisen, eläviä heikennettyjä bakteereja, sisältävän lavantautirokotteen antamaa immuunisuojausta. Siksi tämäntyyppinen oraalinen lavantautirokote on otettava vähintään kolme päivää ennen ensimmäistä Lariam-annosta.

Muita lääkeaineinteraktioita ei tunneta. Tästä huolimatta Lariamien vaikutuksia on syytä seurata ennen matkalle lähtöä erityisesti diabeetikoilla tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antikoagulanttilääkitystä.

#### ***Muut mahdolliset yhteisvaikutukset***

Meflokiini ei estä eikä indusoi sytokromi P450-entsyymijärjestelmää. Vaikutusta samanaikaisesti annettujen lääkkeiden metaboliaan ei siten ole odotettavissa. CYP3A4-isoentsyymien estäjät tai induktorit voivat kuitenkin muuttaa meflokiinin farmakokinetiikkaa tai metaboliaa ja johtaa meflokiinin plasmapitoisuuksien nousuun tai laskuun.

#### ***CYP3A4-estäjät***

Terveillä vapaaehtoisilla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti, että ketokonatsolin (voimakas CYP3A4-estäjä) samanaikainen antaminen nosti meflokiinin plasmapitoisuutta ja pidensi meflokiinin eliminaation puoliintumisaikaa.

#### *CYP3A4-induktorit*

Rifampisiin (voimakas CYP3A4-induktori) pitkäaikainen käyttö laskee meflokiinin plasmapitoisuutta ja lyhentää meflokiinin eliminaation puoliintumisaikaa.

#### *P-glykoproteiinin substraatit ja estäjät*

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että meflokiini on P-glykoproteiinin substraatti ja estäjä. Lääkkeiden yhteisvaikutuksia voi siksi esiintyä annettaessa meflokiinia yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka ovat tämän kuljetusproteiinin tunnettuja substraatteja. Näiden yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon.

### **4.6 Raskaus ja imetys**

Suuret meflokiiniannokset (5-20 kertaa ihmiselle suositellun suuruiset päiväannokset) ovat olleet teratogeenisiä hiirillä ja rotilla sekä sikiötoksisia kaniineilla. Kliininen kokemus Lariamilla ei ole kuitenkaan osoittanut sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana Lariamia tulee kuitenkin käyttää ainoastaan silloin, kun odotettu terapeuttinen hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön kohdistuva riski. Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy huolehtia raskauden ehkäisystä ennaltaehkäisevän Lariam-lääkityksen aikana ja kolme kuukautta tämän jälkeen. Mikäli raskaus kuitenkin alkaa käytettäessä Lariam-lääkitystä, ei raskauden keskeyttämistä pidetä perusteltuna.

Meflokiini erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Käytännön kokemus on osoittanut, ettei Lariam-lääkitystä saavien äitien rintalapsilla esiinny haittavaikutuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Henkilöiden, joilla esiintyy huimausta, tasapaino- ja muita keskus- tai ääreishermoston häiriöitä, tulisi olla varovaisia koskien autoa, lentokoneiden ohjaamista, koneiden käyttöä, laitesukellusta tai muiden keskittymistä ja tarkkuutta vaativien tehtävien suorittamista. Pienessä potilasaineistossa on raportoitu, että huimauksen tunne ja tasapainon heikentyminen voivat jatkua jopa kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Käytettäessä Lariamia akuutin malarian hoitoon haittavaikutusten erottaminen taudin oireista saattaa olla vaikeaa. Yleisimmät malarian estolääkityksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset (pahoinvointi, oksentelu ja huimaus) ovat yleensä lieviä ja saattavat hävitä lääkityksen jatkuessa, vaikka plasman meflokiinipitoisuudet nousevat.

Estolääkityksen yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys oli samankaltainen kuin muilla vastaavilla valmisteilla. Neuropsykologiset haittavaikutukset ovat tyypillisiä meflokiinille.

Seuraavia spontaaneja haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisestä käytöstä (elinjärjestelmän mukainen luokitus):

*Aineenvaihdunta ja ravitsemus:* Ruokahaluttomuus (melko harvinainen).

*Psyykkiset häiriöt:* Yleisimmin raportoituja ovat unihäiriöt (unettomuus, epänormaalit unet). Melko harvinaisia ovat kiihtyneisyys, levottomuus, ahdistuneisuus, masentuneisuus, mielialan vaihtelut, paniikkihäiriökohtaukset, sekavuus, hallusinaatiot, vihamielisyys, psykoottiset tai paranoidiset reaktiot.

*Hermosto:* Yleisimmin raportoituja ovat huimaus, tasapainon heikentyminen, päänsärky ja uneliaisuus. Melko harvinaisia ovat pyörtyminen, kouristukset, muistamattomuus, sensorinen ja motorinen neuropatia (harhatuntemukset, vapina ja haparointi mukaan lukien). Yksittäisiä enkefalopatia-tapauksia on raportoitu.

Itsemurha-ajatuksia on raportoitu harvoin, mutta niiden suhdetta lääkitykseen ei ole osoitettu.

*Silmät:* Näköhäiriöt (melko harvinaisia).

*Kuulo ja tasapainoelin:* Huimaus (yleinen). Melko harvinaisia ovat tasapainohäiriöt, korvien soiminen ja kuulon heikkeneminen.

*Sydän:* Melko harvinaisia ovat takykardia, palpitaatio, bradykardia, epäsäännöllinen pulssi, ekstrasystole, ohimenevä sydämen johtumishäiriö. Yksittäisiä AV-katkos-tapauksia on raportoitu.

*Verisuonisto:* Melko harvinaisia ovat verenkiertohäiriöt (hypotensio, hypertensio, punastuminen).

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:* Hengenahdistus (melko harvinainen). Hyvin harvoin on raportoitu pneumoniittitapauksia (mahdollisesti allerginen etiologia).

*Ruoansulatuselimistö:* Yleisimmin raportoidut ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu. Dyspepsia (melko harvinainen).

*Iho ja ihonalainen kudokset:* Melko harvinaisia ovat ihottuma, eksanteema, urtikaria, kutina, hiustenlähtö, liikkahikoilu. Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (yksittäisiä tapauksia).

*Luusto, lihakset ja sidekudos:* Melko harvinaisia ovat lihasheikkous, lihaskouristukset, lihaskipu, nivelkipu.

*Yleisoireet:* Melko harvinaisia ovat turvotus, rintakipu, voimattomuus, huonovointisuus, uupumus, vilunväristykset, kuume.

*Laboratorioarvojen poikkeamat:* Transaminaasiarvojen ohimenevä nousu, leukopenia, leukosytoosi, trombosytopenia.

Meflokiinin pitkän puoliintumisajan vuoksi Lariamien haittavaikutuksia saattaa ilmetä ja ne voivat kestää jopa useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen. Pienessä potilasaineistossa on raportoitu, että huimauksen tunne ja tasapainon heikentyminen voivat jatkua jopa kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen.

*In vitro-* ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole havaittu G6PD-puutostautiin liittyvää hemolyysia.

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Lariamien yliannostus saattaa johtaa edellä mainittujen haittavaikutusten voimistumiseen.

### *Hoito*

Potilaan tilaa seurataan ja annetaan oireenmukaista tukihoidoa. Erityistä antidoottia ei tunneta. Sydämen toimintaa seurataan (jos mahdollista EKG:llä). Neuropsykiatrista tilaa seurataan vähintään 24 tunnin ajan. Tarpeen mukaan annetaan symptomaattista, elintoimintoja ylläpitävää hoitoa erityisesti kardiovaskulaarisissa häiriötiloissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Malarialääkkeet, kiniini-alkaloidit.

ATC-koodi: P01BC02

Lariam 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. Etupäässä Kaakkois-Aasiassa useille lääkkeille resistenteillä alueilla on tavattu Lariam vaikuttavalle aineelle, meflokiinille, resistenttejä *P. falciparum* -kantoja. Meflokiinin ja halofantriinin välillä sekä meflokiinin ja kiniinin välillä on havaittu ristiresistenssiä joillakin alueilla.

## 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 nostamalla 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-kinoliinikarboksyliihappo, on inaktiivinen *P. falciparum* 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 hemodialyysillä.

Dialyysipotilaille ei tarvita täten erityistä annoksen säätöä, kun halutaan saavuttaa vastaava meflokiinipitoisuus plasmassa kuin terveillä henkilöillä. Raskaus ei vaikuta kliinisesti merkittävästi meflokiinin farmakokinetiikkaan.

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ks. 4.6 Raskaus ja imetys.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 35 °C:ssa alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

8 tablettia sisältävä OPA/ALU/PVC-alumiiniläpipainopakkaus.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei sovellu tähän valmisteeseen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Roche Oy, PL 12, 02181 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9448

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.3.1987/16.2.1999/2.9.2004

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.2009