

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Lariam 250 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller meflokinhydroklorid vilket motsvarar 250 mg meflokin.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 50,6 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tabletten är rund och platt med fasade kanter, vit till benvit, 12,1 mm i diameter och 3,7 mm tjock, med LA-RI-AM-CPpräglad på en sida och med brytskåror på båda sidor. Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av malaria orsakad av misstänkt eller säkerställd klorokinresistent *P falciparum*. Kemoprofylax för individer, som dels utsätts för en betydande risk att insjukna i klorokinresistent *P falciparum* malaria och dels kan få svårigheter att snabbt komma under adekvat medicinsk vård.

Officiella riktlinjer och lokal information om allmänna förekomster av resistens mot malariamedel skall beaktas. Officiella riktlinjer inkluderar normalt WHO:s och hälsovårdsmyndigheters riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringssätt

När kemoprofylax med meflokin inte fungerar bör läkare noggrant utvärdera vilket antimalariamedel som ska användas. Gällande användning av halofantrin, se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5.

Behandling av malaria

Rekommenderad totaldos är 20-25 mg/kg (max 1 500 mg). För att begränsa förekomsten och allvarlighetsgraden av biverkningar bör dosen delas upp på 2-3 doseringstillfällen (dvs 3+2+1, 3+2 eller 3+1 tabletter) med 6-8 timmar mellan doserna (se tabell).

Vikt (kg)	Antal tabletter	Dosschema
>60	6	3+2+1
>45-60	5	3+2
>30-45	3-4	3(+1)

>20-30	2-3	2-3+0
5-20	¼ tabl per 2,5-3 kg eller 1 tabl per 10-12 kg	

Erfarenhet av behandling av barn under 6 mån ålder är begränsad.
Hos semi-immuna individer, t ex bofasta i endemiska områden med malaria, ska standarddosen ges.

Om någon klinisk förbättring ej ses 48-72 timmar efter fullgjord behandling med Lariam skall alternativ behandling ges. Om kemoprofylaktisk behandling med Lariam misslyckas bör noggrann bedömning göras angående vilket antimalaria läkemedel som skall användas vid kurativ behandling.

Kemoprofylax

Rekommenderad dos är cirka 5 mg/kg kroppsvikt 1 gång per vecka med början om möjligt 3 veckor men minst 1 vecka före ankomst. Tidig start av kemoprofylax rekommenderas eftersom biverkningar vanligen kommer inom de första behandlingsveckorna. Efter utresa från område med risk för malaria tas veckodosen i ytterligare 4 veckor.

OBS! Veckodosen intas alltid på samma veckodag.

Vuxna och barn som väger >45 kg tar 1 tablett/vecka.

Dosrekommendationer för barn och vuxna som väger < 45 kg redovisas i nedanstående tabell:

Vikt (kg)	Antal tabletter
>30-45	¾
>20-30	½
15-20	¼

Klinisk dokumentation avseende barn som väger under 15 kg saknas. När kemoprofylax anses nödvändig kan man starta med ¼ tablett.

Vid kräkning inom 30 minuter efter tablettintag tas ytterligare en fulldos. Om kräkning inträffar 30-60 minuter efter dosering tas halva dosen ytterligare en gång. Tabletterna sväljes hela eller i delar (tuggas ej) tillsammans med rikligt med vätska och helst tillsammans med föda. Tabletterna kan även krossas och blandas med vätska vid sväljsvårigheter.

4.3 Kontraindikationer

- känd överkänslighet mot meflokin eller besläktade substanser (t ex klorokin, kinidin och kinin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kemoprofylax hos patienter med aktiv depression, som tidigare haft depression, generaliserat ångestsyndrom, psykos, självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende, schizofreni eller andra psykiatriska sjukdomar eller som har haft konvulsioner oavsett ursprung (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- på grund av risken för potentiellt dödlig förlängning av QTc-intervallet skall inte halofantrin ges under kemoprofylax eller behandling av malaria med meflokin eller inom 15 veckor efter senaste dosen av meflokin

- patienter som har haft svartvattenfeber, en komplikation av falciparum malaria med massiv intravasal hemolys som orsakar hemoglobinuri
- allvarlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 4.8)

4.4 Varningar och försiktighet

Vid allvarliga malariafall ska kurativ behandling ges initialt med kinin intravenöst i minst 2-3 dagar, därefter kan Lariam ges. Minst 12 timmar bör ha förflutit från sista dosen kinin för att undvika additiva biverkningar.

Neuropsykiatriska biverkningar

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

Patienter som använder meflokin för kemoprophylax mot malaria skall informeras att om dessa reaktioner eller förändringar i det mentala tillståndet uppkommer under användning av meflokin ska patienten sluta att använda meflokin och läkare omedelbart kontaktas, så att meflokin kan ersättas med annan malariaförebyggande behandling.

Biverkningar kan också förekomma efter avslutad läkemedelsbehandling. Hos ett litet antal patienter har det rapporterats att neuropsykiatriska biverkningar (t. ex. depression, yrsel eller vertigo och balansrubblning) kan kvarstå i månader eller längre även efter att behandlingen upphört.

För att minimera risken för dessa biverkningar, ska meflokin inte användas för kemoprophylax hos patienter med aktiv eller tidigare psykiatrisk sjukdom som depression, ångest, schizofreni eller andra psykiatriska sjukdomar (se avsnitt 4.3).

Överkänslighet

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

Hjärttoxicitet

Samtidig administrering av meflokin och andra besläktade substanser (t.ex. kinin, kinidin och klorokin) kan ge EKG-avvikelse.

På grund av risken för potentiellt dödlig förlängning av QTc-intervallet, skall inte halofantrin ges under kemoprophylax eller behandling av malaria med meflokin eller inom 15 veckor efter senaste dosen av meflokin. På grund av förhöjda plasmakoncentrationer och eliminationshalveringstiden för meflokin vid samtidig administrering av ketokonazol, kan risk för QTc-förlängning också förväntas om ketokonazol används under kemoprophylax eller behandling av malaria med meflokin eller om ketokonazol tas inom 15 veckor efter senaste dosen av meflokin (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Patienter ska instrueras att kontakta en läkare om tecken på arytmi eller palpitationer förekommer under kemoprophylax med meflokin. Dessa symtom kan i sällsynta fall föregå allvarliga hjärtbiverkningar.

Kramper

Hos patienter med epilepsi kan meflokin öka risken för konvulsioner. I sådana fall bör meflokin därför bara användas för kurativ behandling och endast om starka skäl föreligger (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med meflokin och antiepileptiska läkemedel (e.g. valproinsyra, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) kan minska krampkontrollen genom sänkta plasmanivåer av antiepileptiska läkemedel. Därför ska blodnivåer av antiepileptiska läkemedel monitoreras och dosen justeras om nödvändigt hos patienter som samtidigt behandlas med meflokin och antiepileptiska läkemedel inklusive valproinsyra, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin.

Samtidig administrering av meflokin och läkemedel som minskar kramptröskeln i hjärnan (antidepressiva såsom tricykliska eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), bupropion, antipsykotika, tramadol, klorokin, kinin, kinidin eller vissa antibiotika) kan öka risken för konvulsioner (se avsnitt 4.5).

Neuropati

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

Behandling med meflokin bör avbrytas hos patienter som får symptom på neuropati, inklusive smärta, brännande eller pirrande känsla, domningar, och/eller svaghet, för att förebygga utveckling av ett irreversibelt tillstånd (se avsnitt 4.8).

Ögon

Patienter med ögonbiverkningar ska hänvisas till en ögonläkare eftersom vissa tillstånd (såsom näthinnesjukdomar eller optisk neuropati) kan kräva att behandling med meflokin avslutas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan eliminationstiden av meflokin förlängas vilket leder till ökade plasmanivåer och en större risk för biverkningar.

Nedsatt njurfunktion

Meflokin bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion på grund av begränsade data.

Pneumonit

Pneumonit med möjligt allergiskt ursprung har rapporterats hos patienter som fått meflokin (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar tecken på dyspné, torrhosta eller feber etc. under behandling med meflokin bör instrueras att kontakta läkare för att undersökas.

Blodet

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

Hämmare och inducerare av CYP3A4

Hämmare och inducerare av isoenzym CYP3A4 kan förändra farmakokinetiken/metabolismen av meflokin vilket leder till ökad eller sänkt plasmakoncentration av meflokin (se avsnitt 4.5).

Interaktioner med vaccin

Då Lariam tas tillsammans med oralt levande tyfoiddvaccin kan försvagning av vaccinet inte uteslutas. Vaccination med försvagade, levande bakterier ska därför avslutas minst 3 dagar innan den första meflokindosen (se avsnitt 4.5).

Långtidsanvändning

I kliniska prövningar administrerades inte detta läkemedel under längre tid än ett år. Om läkemedlet ska administreras under längre tid bör periodvisa undersökningar inkluderande leverfunktionstester och periodvisa ögonundersökningar genomföras.

Galaktosintolerans

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

Geografisk läkemedelsresistens

Geografiska mönster av läkemedelsresistens hos *P falciparum* förekommer och lämpligt val av malariakemoprofylax kan variera från ett område till ett annat. Meflokinresistenta stammar av *P falciparum* har rapporterats, framförallt i vissa delar av Sydostasien med utbredd läkemedelsresistens. Korsresistens mellan meflokin och halofantrin och korsresistens mellan meflokin och kinin har observerats i vissa områden. För gällande råd om det geografiska resistensmönstret bör ett kunnigt nationellt expertcenter tillfrågas.

Hypoglykemi

Risken för hypoglykemi bör beaktas hos patienter med medfödd hyperinsulinism.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med kinin ger ökade halter av meflokin.

Hämmare och inducerare av CYP3A4

Meflokin hämmar eller inducerar inte cytokrom P450 enzystemet. Det kan därför inte förväntas att metabolismen för läkemedel givet samtidigt med meflokin kommer påverkas.

De kliniska konsekvenserna av hämmare eller inducerare av CYP3A4 är okända och en noggrann klinisk övervakning behövs (se avsnitt 4.4).

CYP3A4 hämmare

En farmakokinetisk studie med friska försökspersoner visade att vid samtidig administrering med ketokonazol, en kraftig hämmare av CYP3A4, ökade plasmakoncentrationen och eliminationshalveringstiden av meflokin. Beroende på ökad plasmakoncentration och eliminationshalveringstid av meflokin vid samtidig administrering med ketokonazol, eller vid insättning av ketokonazol inom 15 veckor efter sista dosen av Lariam, finns risk för QTc-förlängning, se avsnitt 4.4.

I en annan farmakokinetisk interaktionsstudie med friska försökspersoner visades dock att ritonavir, som är en stark hämmare av CYP3A4 och som även hämmar P-glykoprotein, inte hade någon effekt på farmakokinetiken av meflokin.

CYP3A4 inducerare

Långtidsanvändning av rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, reducerade plasmakoncentrationen och eliminationshalveringstiden av meflokin.

Det kan inte uteslutas att andra inducerare av metaboliserande enzym såsom fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, efavirenz och Johannesört kan ha liknande effekter. Dosjustering av Lariam kan vara nödvändig.

De kliniska konsekvenserna av hämmare eller inducerare av CYP3A4 är okända och en noggrann klinisk övervakning behövs (se avsnitt 4.4).

P-glykoproteinsubstrat

Meflokin är en hämmare av P-glykoprotein *in vitro*. Interaktioner kan förekomma med läkemedel som är substrat för denna transportör. Den kliniska relevansen för dessa interaktioner är ännu inte känd.

Halofantrin

Det finns bevis för att användning av halofantrin under kemoprophylax eller behandling av malaria med meflokin eller inom 15 veckor efter senaste dosen av meflokin orsakar en signifikant förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kliniskt signifikant QTc-förlängning har inte setts vid monoterapi med meflokin.

Andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet

Samtidig administrering av läkemedel som påverkar hjärtats retledningssystem (t ex antiarytmika, betareceptorblockerare, kalciumflödeshämmare, antihistaminer eller H1-blockerare, tricykliska antidepressiva medel och fentiaziner) skulle kunna bidra till en förlängning av QTc-intervallet.

Antiepileptika och läkemedel som sänker kramptröskeln

Patienter med samtidig behandling med meflokin och antiepileptiska läkemedel (t.ex. valproinsyra, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) hade minskad krampkontroll och lägre plasmanivåer av antiepileptiska läkemedel än förväntat. Därför kan dosjustering av antiepileptiska läkemedel bli nödvändig i vissa fall.

Samtidig administrering av meflokin och läkemedel som minskar kramptröskeln i hjärnan (antidepressiva såsom tricykliska eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), bupropion, antipsykotika, tramadol, klorokin eller vissa antibiotika) kan öka risken för konvulsioner (se avsnitt 4.4).

Interaktioner med vaccin

Då meflokin tas tillsammans med oralt levande tyfoïdvaccin kan försvagning av vaccinet inte uteslutas. Vaccination med försvagade, levande bakterier ska därför avslutas minst 3 dagar innan den första meflokindosen (se avsnitt 4.4).

Övriga interaktioner

Inga andra läkemedelsinteraktioner är kända. Effekter av meflokin på resenärer som får andra läkemedel ska dock kontrolleras innan avresa, särskilt patienter som använder antikoagulantia eller läkemedel mot diabetes.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Malariaprofylax med Lariam bör undvikas under hela graviditeten.

I djurförsök har det visats att meflokin var teratogent hos mus och råtta och embryotoxiskt hos kanin, men stor klinisk erfarenhet av Lariam som profylaktisk behandling har inte visat en embryotoxisk eller teratogen effekt.

Malaria är en allvarlig sjukdom under graviditet och gravida kvinnor eller kvinnor som vill bli gravida bör avrådas från att resa till endemiska områden. Profylaktisk behandling med meflokin kan övervägas oavsett i vilken fas av graviditeten men bör ges på strikt indikation.

Kurativ behandling med meflokin hos gravida kvinnor bör begränsas till behandling av akut okomplicerad malaria då kinin är kontraindicerat eller i de fall då *P falciparum* är resistent mot kinin.

Om däremot en oplanerad graviditet skulle inträffa, anses inte kemoprofylax med Lariam vara en abortindikation.

Amning

Meflokin passerar över i modersmjölk i små mängder, vars effekter inte är kända. Vid behandling med Lariam kan amning avbrytas efter övervägande av behov av behandling med Lariam och fördelarna med amning och de potentiella riskerna för barnet. Som en försiktighetsåtgärd bör meflokin undvikas hos ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet ska iakttas avseende aktiviteter som kräver skärpa och finmotorik som framförande av fordon och/eller flygplan (t.ex. piloter), användning av maskiner och djuphavsdykning, eftersom yrsel, vertigo eller balansrubbing eller annan påverkan på centrala eller perifera nervsystemet och psykiatriska sjukdomar har rapporterats under och efter användning av meflokin. Hos ett litet antal patienter har yrsel eller vertigo och balansrubbing rapporterats, som varade månader eller längre efter att behandlingen upphört (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

När meflokin ges för behandling av akut malaria är det svårt att skilja mellan biverkningar av meflokin och symtom från själva sjukdomen. Vid kemoprofylax karaktäriseras biverkningsprofilen för meflokin främst av neuropsykiatriska biverkningar. Biverkningar kan också förekomma efter avslutad läkemedelsbehandling. De vanligaste biverkningarna vid kemoprofylax med Lariam är illamående, kräkningar och yrsel. Illamående och kräkningar är generellt milda och kan minska med tiden trots ökade plasmanivåer av läkemedlet. Hos ett litet antal patienter har det rapporterats att neuropsykiatriska biverkningar (t. ex. depression, yrsel eller vertigo och balansrubbing) kan kvarstå i månader eller längre även efter att behandlingen upphört.

b) Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan är en översikt av biverkningar presenterad. Den är baserad på data efter marknadsintroduktionen och en dubbelblind randomiserad studie med 483 patienter som fick meflokin (Overbosch et al, 2001). Frekvenserna som anges i tabellen baseras på den dubbelblinda, randomiserade studien.

Biverkningarna är listade nedan enligt MedDRAs organsystem och frekvenser: 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 varje frekvensgruppering och organsystem presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.	
Blodet och lymfsystemet ^{c)}	
Ingen känd frekvens	Agranulocytos, aplastisk anemi, leukopeni, leukocytos, trombocytopeni
Immunsystemet ^{c)}	
Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner från milda hudreaktioner till anafylaxi
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Minskad aptit
Psykiska störningar ^{a),b) c)}	
Mycket vanliga	Onormala drömmar, sömnlöshet
Vanliga	Depression, ångest
Ingen känd frekvens	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende, bipolär sjukdom, psykotiska reaktioner inklusive t.ex. vanföreställningar, personlighetsförändring, mani och schizofreni/schizofreniformt syndrom, paranoia, panikattacker, förvirring, hallucinationer, aggressivitet, agitation, rastlöshet, humörförändringar, bristande uppmärksamhet
Centrala och perifera nervsystemet ^{a),b) c)}	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Ingen känd frekvens	Encefalopati, kranialnervsförlamning, konvulsioner, amnesi (ibland varaktig i mer än 3 månader), synkope, talsvårigheter, minnesnedsättning, balansrubbning, gångstörning, perifer motorisk neuropati (inklusive parestesier, tremor och ataxi), perifer sensorisk neuropati, somnolens
Ögon ^{c)}	
Vanliga	Synrubbning
Ingen känd frekvens	Katarakt, näthinnesjukdomar och optisk neuropati som kan förekomma med fördröjning under och efter behandling, dimsyn

Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Ingen känd frekvens	Vestibulära biverkningar inklusive tinnitus, partiell dövhet (ibland långvarig), nedsatt hörsel, hyperakusi
Hjärtat ^{c)}	
Ingen känd frekvens	AV block, takykardi, palpitationer, bradykardi, oregelbunden puls, extrasystolier, andra retledningsstörningar
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Kardiovaskulär påverkan (hypotension, hypertension, flush)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum ^{c)}	
Ingen känd frekvens	Pneumoni, pneumonit med möjligt allergiskt ursprung, dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, diarré, buksmärta, kräkningar
Ingen känd frekvens	Pankreatit, dyspepsi
Lever och gallvägar ^{c)}	
Ingen känd frekvens	Leversvikt, hepatit, gulsot, asymptomatiska övergående transaminasstegringar (ALAT, ASAT, GGT)
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Klåda
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, utslag, erytem, urtikaria, alopecia, svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelsvaghet, muskeltkramp, myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Ödem, bröstsmärta, asteni, sjukdomskänsla, trötthet, frossa, feber
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Akut njursvikt, nefrit, förhöjt blodkreatinin

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

^{b)} Se avsnitt 4.8 c)

^{c)} Se avsnitt 4.4.

c) Beskrivning av selekterade biverkningar

Neuropsykiatriska biverkningar

Patienter som använder meflokin för kemoprofylax mot malaria skall informeras att om dessa reaktioner eller förändringar i det mentala tillståndet uppkommer under användning av meflokin ska patienten sluta att använda meflokin och läkare omedelbart kontaktas, så att meflokin kan ersättas med annan malariaförebyggande behandling (se avsnitt 4.4).

Onormala drömmar/mardrömmar

Onormala drömmar och sömnlöshet är en mycket vanlig biverkan av meflokin. Betydelsen av dessa bör tas med i utvärderingen av patienter som rapporterar biverkningar eller förändringar i den mentala hälsan vid behandling med meflokin (se 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Tecken och symtom

Vid fall av överdosering med meflokin kan symtomen som nämns i avsnitt 4.8 bli mer påtagliga.

Behandling

Patienter ska ges symtomatisk och understödjande behandling efter överdosering med meflokin. Det finns inga specifika antidoter. Oral användning av aktivt kol för att begränsa meflokens absorption kan övervägas inom en timme efter en överdosering. Följ hjärtfunktionen (om möjligt med EKG) och neuropsykiatrisk status i minst 24 timmar. Tillhandahåll symtomatisk och intensiv understödjande behandling efter behov, särskilt vid kardiovaskulär påverkan. Elimination av meflokin och dess metaboliter är begränsad av hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antimalariamedel

ATC-kod: P01BC02

Lariam innehåller meflokin med effekt enbart på erytrocytära stadier av human malaria. Alla asexuella erytrocytära former avdödas, men utmognade sexuella former av *P falciparum* påverkas inte till skillnad från motsvarande former av *P vivax*, *P ovale* och *P malariae* som avdödas. I klinisk verksamhet kan meflokin användas för malariaprofylax och behandling

samt för att minska transmission av *P vivax*, *P ovale* och *P malariae*. Lariam har effekt på malariaparasiter som är resistent mot andra medel såsom klorokin, proguanil, pyrimetamin och kombinationer innehållande pyrimetamin.

Avseende meflokinresistent stammar av *P falciparum*, se avsnitt 4.4.

Verkningsmekanismen är ofullständigt klarlagd. Meflokin är strukturmässigt likt kinin.

I en randomiserad, dubbelblind studie fick icke-immuna resenärer som besökte malariaendemiska områden malariaprofylax med meflokin (483 personer) och atovakvon-proguanil (493 personer). Effekten av kemoprofylax utvärderades som ett sekundärt effektmått.

Restiden var i genomsnitt cirka 2,5 veckor och 79% av personerna reste till Afrika.

1013 personer var initialt randomiserade till att få meflokin (505 personer) eller atovakvon-proguanil (508 personer). Trettiosju personer lämnade studien av olika orsaker. Av de 976 personerna som fick ≥ 1 dos av studieläkemedel, fullföljde 966 studien och 963 fullföljde uppföljningsperioden på 60 dagar och hade registrerad effektinformation. Trots att 10 personer (5 i varje behandlingsgrupp) identifierades med circumsporozoit-antikroppar, vilket definierar det lägsta antalet malariaexponerade individer, utvecklade ingen av dem malaria (minimumeffekt av både meflokin and atovakvon-proguanil var 100%). Sammanfattningsvis fanns det inga fall av bekräftad malaria i denna studie (maximumeffekt av både meflokin and atovakvon-proguanil var 100%). Resultaten tyder på att meflokin och atovakvon-proguanil har jämförbar effekt som malariaprofylax för icke-immuna resenärer (se tabell 1).

Tabell 1 Uppskattat minimum och maximum effekt för malariaprofylax

Variabel	Personer som fick	
	Atovakvon-proguanil	Meflokin
Antal personer med 60-dagars effektdata tillgängligt	486	477
Antal personer som utvecklade circumsporozoit-antikroppar	5	5
Antal personer med bekräftad malaria	0	0
Minimum effekt, % (95% KI) ^a	100 (48-100)	100 (48-100)
Maximum effekt, % (95% KI) ^b	100 (99-100)	100 (99-100)

a Minimum effekt = $100 \times [1 - (\text{antal personer med bekräftad malaria} / \text{antal personer med circumsporozoit-antikroppar})]$

b Maximum effekt = $100 \times [1 - (\text{antal personer med bekräftad malaria} / \text{antal med 60-dagars effektdata})]$

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Maximal plasmakoncentration uppnås 2-12 timmar efter dosintag. En enkeldos på 250 mg ger maximala plasmakoncentrationer på 0,2-1,4 mikrog/ml. Minsta effektiva plasmakoncentration för hämmande effekt på *P falciparum* är 0,2-0,3 mikrog/ml. Bindningen till plasmaproteiner är 98%.

Halveringstiden i eliminationsfasen för meflokin är i medeltal 21 dagar (10-33 dagar). Ca 13% av given dos utsöndras i urinen i form av meflokin och ett karboxylsyra derivat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, majsstärkelse, krospovidon, ammoniumkalciumpulver, 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

Aluminiumblistor: 8 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10721

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1988-02-05 / 2014-01-16

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-17