

Состав и форма выпуска

Белые или беловатые цилиндрические бипланарные таблетки с перекрестными надрезами и надписью LA-RI-AM-CP на одном лице.

Каждая таблетка содержит 250 мг мефлохина (274,09 мг гидрохлорида мефлохина).

Вспомогательные вещества: каждая таблетка содержит 50,61 мг моногидрата лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон, кукурузный крахмал, аммоний-кальциевый альгинат, полоксамер (полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый сополимер), тальк, стеарат магния.

Фармакологическое действие

Лариам действует и уничтожает бесполое интраэритроцитарные формы паразитов малярии человека: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* и *P. ovale*. Эффективен при лечении и профилактике малярии.

Лариам также эффективен против малярийных паразитов, устойчивых к другим противомаларийным средствам, таким как хлорохин и другие производные 4-аминохинолина, прогуанил, пириметамин и пириметамин-сульфонамидные комбинации.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме достигается через 6–24 часа после однократного перорального приема лариама. Уровень в микрограммах на литр приблизительно эквивалентен дозе в миллиграммах (например, приблизительно 1000 мкг / л после разовой дозы 1000 мг). Наличие пищи значительно увеличивает скорость и степень усвоения.

При дозе 250 мг один раз в неделю максимальные стационарные концентрации в плазме 1000 - 2000 мкг / л достигаются через 7 - 10 недель. Концентрация эритроцитов почти в два раза выше уровня в плазме. Связывание с белками плазмы составляет около 98%.

Клинический опыт свидетельствует о минимальной подавляющей концентрации мефлохина в плазме, порядка 600 мкг / л.

Биотрансформация

Мефлохин широко метаболизируется в печени системой цитохрома P450. Исследования *in vitro* и *in vivo* убедительно свидетельствуют о том, что CYP3A4 является основной вовлеченной изоформой.

Выведение

Средний период полувыведения мефлохина у европейцев составляет 21 день. Есть данные, что мефлохин выделяется в основном с желчью и калом. У добровольцев экскреция с мочой неизмененного мефлохина и его основного метаболита составляла около 9% и 4% дозы соответственно.

Особые клинические ситуации

Фармакокинетика мефлохина может быть изменена при острой малярии. Фармакокинетические различия наблюдались между различными этническими группами. Однако на практике они имеют меньшее значение по сравнению с иммунным статусом хозяина и чувствительностью паразита.

Мефлохин проникает через плаценту. Выведение в грудное молоко представляется минимальным.

Показания к применению

Терапия и химиопрофилактика малярии.

Терапия: Лариам особенно показан для терапии малярии *P. falciparum*, в которой возбудитель стал устойчивым к другим противомалярийным агентам.

После лечения малярии *P. vivax* с помощью Lariam следует рассмотреть возможность профилактики рецидивов производным 8-аминохинолина, например примахином, для устранения паразитов в печеночной фазе.

Химиопрофилактика: химиопрофилактика малярии с помощью Lariam особенно рекомендуется для путешественников в малярийных районах, в которых встречаются штаммы *P. falciparum* с множественной устойчивостью.

Способ применения и дозы

Таблетку Лариама принимают перорально сразу после еды, глотают целиком, запивая достаточным количеством воды (или другого напитка – не менее 200 мл) в 2-3 приема.

С целью маскировки горького и слегка жгучего вкуса действующего компонента, если присутствует необходимость в измельчении таблетки (при назначении в педиатрии или когда больной не может проглотить таблетку целиком), допускается ее растворение в небольшом количестве жидкости (воды, другого напитка, в том числе молока).

Следует избегать предварительного извлечения таблетки из контурно-ячейковой упаковки вплоть до момента приема, так как они обладают свойствами гигроскопичности.

Рекомендуемые профилактические дозы Лариама

Возрастная категория пациентов	Масса тела, кг	Количество препарата на 1 прием, табл.	Периодичность приема, раз в неделю
	≥ 45	1 (из расчета 5 мг/кг)	1
30-45	3/4	1	1
	20-30	1/2	
10-20	1/4	1	
5-10	1/8	1	

Прием препарата следует осуществлять в один и тот же день недели.

Если планируется поездка в регион, в котором наблюдается эпидемия малярии, то таблетку препарата следует принять за 7 дней до отъезда. При отсутствии такой возможности (предварительного приема) следует принять ударную дозу препарата: 1 таблетка/сутки в течение 3-х дней (взрослым с массой тела более 45 кг), далее – по 1 табл./нед.

Для снижения риска заражения малярией после возвращения в свой регион следует продолжать профилактический прием препарата в течение месяца.

На фоне терапии другими ЛС профилактический прием Лариама рекомендуется начинать за 2-3 недели до предполагаемой поездки (с целью выяснения отсутствия клинически значимых взаимодействий и переносимости совместно применяемых ЛС).

Рекомендуемые терапевтические дозы Лариама

Суточная доза мефлохина варьируется в пределах 20-25 мг/кг.

Масса тела больного, кг	Суточная доза препарата, табл.	Количество приемов в сутки	Количество таблеток в соответствии с распределением на приемы
5-10	1/2-1	1	1/2-1

Масса тела больного, кг	Суточная доза препарата, табл.	Количество приемов в сутки	Количество таблеток в соответствии с распределением на приемы
10-20	1-2	1	1-2
20-30	2-3	2	2+1
30-45	3-4	2	2+2
45-60	5	2	3+2
>60	6	3	3+2+1

В случае назначения препарата в дозе 3 табл./сут. и более рекомендуется делить суточную дозу на несколько приемов (соблюдая интервал между приемами 6–8 часов) с целью минимизации проявления возможных неблагоприятных эффектов.

Применение препарата в дозах, превышающих 6 табл./сут. (даже при большом весе пациента), не исследовалось.

Рекомендации по выбору терапевтических доз препарата в особых случаях

Указанные выше суточные дозы Лариама могут быть снижены для лиц с низким уровнем иммунной защиты, которые проживают в эндемичных по малярии регионах.

В случае, когда после приема препарата в течение 30 мин у пациента произошла рвота – ему следует принять препарат повторно, спустя 30–60 мин приема; повторно принимают $\frac{1}{2}$ назначенной дозы.

После терапии Лариамом малярии, этиологическим фактором возникновения которой стало воздействие на организм *P. vivax*, в качестве профилактики повторного возникновения указанной патологии и с целью устранения печеночных форм плазмодиев используются производные 8-аминохинолина (примахин).

Показателем эффективности терапии Лариамом является период 48–72 ч. Если после истечения указанного периода не наблюдается положительной динамики, лечащий врач должен определить целесообразность дальнейшего применения Лариама либо назначить альтернативное ЛС.

В случае неэффективности профилактических мероприятий с использованием Лариама лечащий врач должен аргументировать выбор противомаларийного ЛП для терапии возникшей малярии.

Назначать Лариам при тяжелой форме малярии разрешается после проведения в/в курса терапии хинином (при его продолжительности более 2-х дней). С целью предотвращения возникновения побочных эффектов Лариам рекомендуется принимать по прошествии 12-ти часов после последнего введения хинина.

Самостоятельная экстренная противомаларийная терапия

При необходимости проведения самостоятельной неотложной терапии больными с весом более 45 кг первоначально следует принять Лариам в дозе 15 мг/кг (3 таблетки, 750 мг). При отсутствии квалифицированной медицинской помощи и значимых неблагоприятных последствий приема препарата (в течение 24 ч) через 6–8 ч после принятия вышеуказанной дозы Лариама следует принять еще 500 мг (2 таблетки).

Если масса тела пациента превышает 60 кг, рекомендуется дополнительный прием 1 таблетки препарата (спустя 6–8 ч после повторного приема, см. п. «Рекомендуемые терапевтические дозы Лариама»).

Пациентам, перенесшим малярию, а также тем, кто посещал эндемичные по малярии регионы, необходимо обратиться к врачу для проведения дополнительных диагностических мероприятий с целью подтверждения либо полного опровержения наличия малярии (даже при отсутствии клинических признаков указанной патологии).

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к мефлохину или родственным соединениям (например, хинину, хинидину) или к любому из наполнителей, содержащихся в препарате.
- химиопрофилактика у пациентов с активной депрессией, депрессией в анамнезе, генерализованным тревожным расстройством, психозом, попытками самоубийства, суицидальными идеями и самоугрожающим поведением, шизофренией или другими психическими расстройствами или с судорогами любого происхождения.
- галофантрин нельзя использовать во время химиопрофилактики мефлохина или лечения малярии или в течение 15 недель после последней дозы мефлохина из-за риска потенциально фатального удлинения интервала QTc.
- у пациентов с анамнезом черной лихорадки, осложнение малярии *falciparum* с массивным внутрисосудистым гемолизом, вызывающим гемоглобинурию.
- у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.
- профилактическое применение у пациентов с серьезными нарушениями функции печени следует пока рассматривать как противопоказание, поскольку у таких пациентов не было получено никакого опыта.

Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании

Нейропсихиатрические побочные реакции

Мефлохин может вызывать психиатрические симптомы, такие как тревожные расстройства, паранойя, депрессия, галлюцинации и психоз. Психиатрические симптомы, такие как бессонница, ненормальные сны / ночные кошмары, острая тревога, депрессия, беспокойство или растерянность, должны рассматриваться как продромальные для более серьезного события. Сообщалось о случаях самоубийства, суицидальных мыслей и самоубийственного поведения, такого как попытка самоубийства.

Пациенты, получающие химиопрофилактику малярии с мефлохином, должны быть проинформированы о том, что если эти реакции или изменения в их психическом состоянии происходят во время применения мефлохина, прекратить прием мефлохина и немедленно обратиться к врачу, чтобы заменить мефлохин альтернативными препаратами для профилактики малярии.

Побочные реакции могут возникнуть и после прекращения приема препарата. Сообщалось, что у небольшого числа пациентов психоневрологические реакции (например, депрессия, головокружение или головное давление и потеря равновесия) могут сохраняться в течение нескольких месяцев или дольше, даже после прекращения приема препарата.

Чтобы свести к минимуму риск этих побочных реакций, мефлохин не должен использоваться для химиопрофилактики у пациентов с активными или психическими расстройствами, такими как депрессия, тревожные расстройства, шизофрения или другие психические расстройства.

Гиперчувствительность

Могут возникнуть реакции гиперчувствительности от легких кожных явлений до анафилаксии.

Сердечная токсичность

Мефлохин следует принимать с осторожностью пациентам, страдающим нарушениями сердечной проводимости, поскольку при лечебном и профилактическом применении наблюдались временные изменения проводимости сердца.

Одновременный прием мефлохина и других родственных соединений (например, хинина, хинидина и хлорохина) может вызывать электрокардиографические нарушения.

Из-за риска потенциально смертельного удлинения интервала QTc, галофантрин не должен использоваться во время химиопрофилактики мефлохина или лечения малярии, или в течение 15 недель после последней дозы мефлохина. Из-за повышенных концентраций в плазме и периода полувыведения мефлохина после совместного введения с кетоконазолом можно также ожидать риска пролонгации QTc, если кетоконазол принимается во время химиопрофилактики мефлохина или лечения малярии, или в течение 15 недель после

последней дозы мефлохина.

Пациентам следует рекомендовать проконсультироваться с врачом, если во время химиопрофилактики с мефлохином возникают признаки аритмии или сердцебиения. Эти симптомы могут в редких случаях предшествовать серьезным кардиологическим побочным эффектам.

Эпилепсия

У пациентов с эпилепсией мефлохин может увеличить риск судорог. Следовательно, в таких случаях мефлохин следует использовать только для лечебного лечения (т.е. не для резервной терапии) и только при наличии веских причин.

Одновременный прием мефлохина и противосудорожных препаратов (например, вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала или фенитоина) может снизить контроль судорог за счет снижения уровня антиконвульсанта в плазме. Следовательно, пациентам, одновременно принимающим противосудорожные препараты, включая вальпроевую кислоту, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, и мефлохин, следует контролировать уровень их противосудорожных препаратов в крови и при необходимости корректировать дозировку.

Одновременный прием мефлохина и лекарств, которые, как известно, снижают эпилептогенный порог (антидепрессанты, такие как трициклические или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); бупропион; антипсихотики; трамадол; хлорохин или некоторые антибиотики), может увеличить риск судорог.

Невропатия

Случаи полинейропатии (на основе неврологических симптомов, таких как боль, жжение, сенсорные нарушения или мышечная слабость, отдельно или в комбинации) были зарегистрированы у пациентов, получающих мефлохин.

Мефлохин следует прекратить у пациентов с симптомами невропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и / или слабость, чтобы предотвратить развитие необратимого состояния.

Нарушения зрения

Любой пациент с нарушением зрения должен быть направлен к врачу, так как определенные состояния (такие как нарушения сетчатки или оптическая невропатия) могут потребовать прекращения лечения мефлохином.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени элиминация мефлохина может быть продолжительной, что приводит к повышению уровня в плазме и более высокому риску побочных реакций.

Почечная недостаточность

Из-за ограниченных данных мефлохин следует назначать с осторожностью пациентам с

почечной недостаточностью.

Пневмонит

Пневмонит возможной аллергической этиологии был зарегистрирован у пациентов, получающих мефлохин. Пациентам, у которых появляются симптомы одышки, сухого кашля, лихорадки и т. Д. Во время приема мефлохина, следует рекомендовать обратиться к врачу для прохождения медицинского обследования.

Расстройства крови и лимфатической системы

Сообщалось о случаях агранулоцитоза и апластической анемии во время терапии мефлохином.

Ингибиторы и индукторы CYP3A4

Ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять фармакокинетику / метаболизм мефлохина, приводя к увеличению или уменьшению концентрации мефлохина в плазме.

Взаимодействие с вакцинами

Когда мефлохин принимается одновременно с пероральными живыми вакцинами против брюшного тифа, нельзя исключать ослабление иммунизации. Следовательно, вакцинация оральными аттенуированными живыми бактериями должна быть завершена как минимум за 3 дня до первой дозы мефлохина.

Долгосрочное использование

Во время клинических испытаний этот препарат не применялся дольше одного года. Если препарат вводится в течение длительного периода, следует проводить периодические оценки, в том числе тесты функции печени и периодические офтальмологические обследования.

Непереносимость галактозы

Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лаппазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать это лекарство.

Географическая лекарственная устойчивость

Имеются географические паттерны лекарственной устойчивости *P. falciparum*, и предпочтительный выбор химиопрофилактики малярии может отличаться в зависимости от района. Сообщалось о резистентности *P. falciparum* к мефлохину, преимущественно в районах с множественной лекарственной устойчивостью в Юго-Восточной Азии. В некоторых регионах наблюдалась перекрестная резистентность между мефлохином и галофантрином и перекрестная резистентность между мефлохином и хинином. Для получения текущих рекомендаций относительно моделей географической устойчивости следует обратиться в компетентные национальные экспертные центры.

Гипогликемия

Следует рассмотреть возможность гипогликемии у пациентов с врожденной гиперинсулинемической гипогликемией.

Опыт применения мефлохина у детей младше 3 месяцев или при весе менее 5 кг ограничен.

Пациентам не следует пренебрегать возможностью повторного заражения или рецидива после эффективной противомаларийной терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Галофантрин

Существуют доказательства того, что использование галофантрина во время химиопрофилактики мефлохина или лечения малярии или в течение 15 недель после последней дозы мефлохина вызывает значительное удлинение интервала QTc. Клинически значимая пролонгация QTc не была обнаружена только с мефлохином.

Другие препараты, которые продлевают интервал QTc

Одновременный прием других лекарственных средств, которые, как известно, изменяют сердечную проводимость (например, антиаритмические или бета-адренергические блокирующие агенты, блокаторы кальциевых каналов, антигистаминные или H1-блокирующие агенты, трициклические антидепрессанты и фенотиазины), также может способствовать удлинению интервала QTc.

Противосудорожные препараты и препараты, снижающие epileptogenic порог

Пациенты, принимающие мефлохин на фоне сопутствующего лечения антиконвульсантами (например, вальпроевой кислотой, карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином), имели потерю контроля над приступами и более низкий, чем ожидалось, уровень антиконвульсантов в крови. Поэтому в некоторых случаях может потребоваться корректировка дозировки противосудорожных препаратов.

Одновременный прием мефлохина и препаратов, о которых известно, что они снижают epileptogenic порог (антидепрессанты, такие как трициклические или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); бупропион; антипсихотики; трамадол; хлорохин или некоторые антибиотики), может увеличить риск судорог.

Другие взаимодействия / Ингибиторы и индукторы CYP3A4

Мефлохин не ингибирует и не индуцирует ферментную систему цитохрома P450. Поэтому не ожидается, что метаболизм лекарств, назначаемых одновременно с мефлохином, нарушается. Однако индукторы (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренц) или ингибиторы изофермента CYP3A4 могут модифицировать фармакокинетику / метаболизм мефлохина, что приводит к увеличению или уменьшению концентрации мефлохина в плазме. Клинические последствия этих эффектов неизвестны, и требуется тщательное

клиническое наблюдение.

Взаимодействие с вакцинами

Когда мефлохин принимается одновременно с пероральными живыми вакцинами против брюшного тифа, нельзя исключать ослабление иммунизации. Следовательно, вакцинация оральными аттенуированными живыми бактериями должна быть завершена как минимум за 3 дня до первой дозы мефлохина.

Другие лекарственные взаимодействия не известны. Тем не менее, эффекты мефлохина на путешественников, получающих совместное лечение, особенно на антикоагулянты или антидиабетики, должны быть проверены перед отъездом.

Беременность и кормление грудью

Мефлохин был тератогенным для мышей и крыс и эмбриотоксичным для кроликов; однако большой клинический опыт применения Лариама в качестве профилактического лечения не выявил эмбриотоксического или тератогенного эффекта. Данные от ограниченного числа беременностей, подвергшихся воздействию, указывают на отсутствие побочных эффектов мефлохина на беременность или здоровье плода / новорожденного ребенка. На сегодняшний день нет других соответствующих эпидемиологических данных.

Следовательно:

- из-за серьезности малярии во время беременности беременным женщинам или женщинам, желающим забеременеть, не следует ездить в эндемичные районы. Профилактическое лечение мефлохином может рассматриваться независимо от срока беременности, но при строгом соблюдении показаний.

- использование мефлохина в качестве лечебного средства у беременных женщин ограничивается лечением острой неосложненной малярии, когда противопоказан хинин или в случае резистентности *Plasmodium falciparum* к хинину.

В случае незапланированной беременности химиопрофилактика малярии с помощью Lariam не считается показанием к прерыванию беременности. Для использования мефлохина во время беременности следует ознакомиться с действующими национальными и международными руководствами.

Грудное вскармливание

Мефлохин выделяется в грудное молоко в небольших количествах, активность которых неизвестна. В качестве меры предосторожности следует избегать применения мефлохина у кормящих грудью женщин.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины

Следует проявлять осторожность в отношении действий, требующих настороженности и

тонкой координации движений, таких как вождение, пилотирование самолетов, эксплуатация машин и глубоководные погружения, так как возможно развитие таких симптомов, как головокружение или потеря равновесия, или другие нарушения центральной или периферической нервной системы и психиатрии. Нарушения были зарегистрированы во время и после использования мефлохина. Эти эффекты могут возникнуть после прекращения терапии. Сообщалось, что у небольшого числа пациентов головокружение или потеря равновесия могут сохраняться в течение нескольких месяцев или дольше, даже после прекращения приема препарата.

Побочные реакции

Применение Лариама в дозах, рекомендованных для лечения острой формы малярии, может сопровождаться побочными явлениями, сходными клинически с симптоматикой исходной патологии.

Среди всех возможных побочных эффектов Лариама отмечено преимущество нарушений ЦНС. Также наблюдается низкий уровень проявления негативных эффектов и снижение их интенсивности при продолжении терапии.

Органы и системы организма	Побочные явления, наблюдающиеся при приеме Лариама
-----------------------------------	---

<p>Центральная и периферическая НС</p>	<p><u>Головокружение</u></p> <p><u>Ночные кошмары</u></p> <p><u>Головная боль</u></p> <p>Сенсорные и моторные патологии нейрогенного характера</p> <p>Ощущение онемения и покалывания конечностей и туловища (парестезии)</p> <p>Дрожание конечностей</p> <p><u>Координационные нарушения</u></p> <p>Судорожные состояния</p> <p>Гипервозбужденное состояние</p> <p>Чувство тревоги и постоянное беспокойство</p> <p>Депрессивное состояние</p> <p>Частые приступы паники</p> <p>Нарушения восприятия и хранения информации</p> <p>Спутанность сознания</p> <p>Видения</p> <p>Проявляющаяся агрессия</p> <p>Психозы</p> <p>Параноидальные проявления</p> <p>Суицидальные наклонности (однако, их связь с применением Лариама не доказана)</p> <p>Энцефалопатия</p> <p><u>Выраженная слабость</u></p> <p><u>Повышенная сонливость</u></p> <p><u>Нарушения сна</u></p>
--	--

Сердечно-сосудистая система	Колебания уровня АД Внезапное интенсивное потоотделение и чувство жара (приливы) Потеря сознания Стенокардия Нарушение ритма сердечных сокращений Транзиторные нарушения проводимости миокарда AV блокада
ЖКТ и пищеварение	<u>Тошнота</u> <u>Рвота</u> <u>Непроизвольная и неконтролируемая дефекация</u> <u>Разжижение фекальных масс</u> <u>Эпигастральные боли</u>
Дерматология	Зуд Крапивница Отечность Выпадение волос Мультиформная эритема с экссудативными проявлениями Синдром Стивенса – Джонсона
Опорно-двигательный аппарат	Мышечная слабость Мышечные судороги Боли в мышцах и костях

Органы чувств	Зрительные патологии <u>Нарушения вестибуляторики</u> Отопатологии функционального характера
Система кроветворения	Отклонение от нормы уровня лейкоцитов в крови (гипо-/гиперконцентрация) Уменьшение уровня тромбоцитов Снижение гематокрита
Другие	Затрудненное дыхание Недомогание Лихорадочное состояние Гипергидроз Озноб Снижение аппетита

Длительность T1/2 мефлохина обуславливает вероятность исчезновения побочных эффектов не сразу, а только спустя несколько недель после отмены терапии Лариамом.

Передозировка

Симптомы и признаки

В случаях передозировки мефлохином симптомы, упомянутые в разделе 4.8, могут быть более выраженными.

Лечение

Пациентам следует оказывать симптоматическое и поддерживающее лечение после передозировки мефлохина. Особых антидотов нет. Использование перорального активированного угля для ограничения всасывания мефлохина может рассматриваться в течение одного часа после приема передозировки. Мониторинг сердечной функции (если это возможно с помощью ЭКГ) и психоневрологического статуса в течение не менее 24 часов. Обеспечить симптоматическое и интенсивное поддерживающее лечение по мере необходимости, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях. Выделение мефлохина и его метаболитов ограничивается гемодиализом.

Условия и сроки хранения

Хранить Лариам следует не более 3-х лет с момента изготовления при температуре не выше 30°C в сухом, темном месте с ограниченным доступом детей.

Условия продажи

По рецепту.