

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**ЛАРИАМ® (LARIAM®)**

**Регистрационный номер**

П N016036/01

**Торговое название препарата**

Лариам®

**Международное непатентованное название**

Мефлохин

**Химическое название**

(*RS*)-[2,8-бис(трифторметил)хинолин-4-ил][(2*SR*)-пиперидин-2-ил]метанола гидрохлорид

**Лекарственная форма**

Таблетки

**Состав**

Одна таблетка содержит:

*активное вещество*: мефлохин 250 мг

(в виде мефлохина гидрохлорида 274.09 мг);

*вспомогательные вещества*: поллоксамер 3800, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кросповидон, кальция аммония алгинат, тальк, магния стеарат.

**Описание**

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, со скошенным краем. На таблетке с обеих сторон нанесены две взаимно перпендикулярные риски, делящие таблетку на четыре части. С одной стороны таблетки в трех частях гравировка RO-C-HE, в четвертой части – шестиугольник (гексагон).

Диаметр таблетки: 11.5 – 12.7 мм; толщина таблетки: 3.3 – 4.1 мм.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противомалярийное средство

Код АТХ [P01BC02]

**Фармакологическое действие**

Лариам® действует на бесполое внутриклеточные эритроцитарные формы возбудителей малярии человека *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, на циркулирующие шизонты *Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale*. Не активен в отношении печеночных стадий паразитов. Эффективен в отношении возбудителей малярии, устойчивых к другим противомалярийным препаратам, например, хлорохину, прогуанилу, пириметамину и комбинации пириметамин с сульфонидами.

Для *P. falciparum* возможно развитие резистентности к мефлохину, в основном, в Юго-Восточной Азии. В некоторых регионах отмечена перекрестная резистентность между мефлохином и галофантрином, мефлохином и хинином.

Препарат не вызывает гемолиза, связанного с недостаточностью глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Абсолютная биодоступность мефлохина после приема внутрь не оценивалась (отсутствует внутривенная форма выпуска). Биодоступность таблетированной формы составляет свыше 85% от таковой при приеме раствора внутрь. Прием пищи существенно ускоряет скорость и увеличивает степень всасывания на 40%. Среднее время достижения максимальной концентрации мефлохина после разового приема - 17 часов (6-24 часа). Максимальные концентрации в плазме в мкг/л примерно равны принятой дозе в мг (например, разовый прием 1000 мг дает максимальную концентрацию около 1000 мкг/л). После приема 250 мг один раз в неделю равновесная максимальная плазменная концентрация, равная 1000-2000 мкг/л, достигается через 7-10 недель. Для достижения 95% эффективности профилактики необходима концентрация мефлохина в крови, равная 620 нг/мл.

### *Распределение*

Объем распределения мефлохина 20 л/кг, что указывает на проникновение препарата во многие ткани. Накапливается в эритроцитах, внутри которых находятся малярийные паразиты, в концентрациях примерно вдвое превышающих плазменные. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Выведение с грудным молоком, по-видимому, минимальное (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»). Связь препарата с белками плазмы 98%.

### *Метаболизм*

Метаболизм мефлохина большей частью осуществляется в печени при участии цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что мефлохин метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4 с образованием 2 метаболитов: основного метаболита - 2,8-бис-трифторметил-4-хинолиновой карбоксикислоты и спирта. Основной метаболит неактивен в отношении *P. falciparum*, появляется в плазме через 2-4 часа после разового перорального приема препарата, его максимальные концентрации в плазме на 50% превышают таковые мефлохина и достигаются через 2 недели. После этого снижение концентраций основного метаболита и мефлохина в плазме происходит с одинаковой скоростью. Площадь под кривой «концентрация-время» основного метаболита в 3-5 раз превышает аналогичный показатель для исходного препарата. Другой метаболит, спирт, присутствует в очень малых количествах.

### *Выведение*

Средний период полувыведения мефлохина - 3 недели (от 2 до 4 недель), не меняется при проведении длительной противомаларийной профилактики. Выводится в виде продуктов метаболизма преимущественно с желчью и калом. Общий клиренс, большую часть которого составляет печеночный, равен 30 мл/мин. Выведение неизмененного мефлохина и его основного метаболита с мочой составляет около 9% и 4%, соответственно. Другие метаболиты в моче не обнаруживаются.

## **Фармакокинетика в особых случаях**

### *Дети и больные старческого возраста*

Возраст не влияет на фармакокинетику мефлохина.

### *Почечная недостаточность*

Фармакокинетические исследования у больных с почечной недостаточностью не проводились, поскольку с почками выводится очень малое количество препарата. В сколько-нибудь значимых количествах мефлохин и его основной метаболит с помощью гемодиализа не выводятся. Коррекции дозы для больных на гемодиализе не требуется.

#### *Печеночная недостаточность*

У больных с нарушением функции печени выведение мефлохина может замедляться, вследствие чего концентрации препарата в плазме повышаются.

*Беременность* не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику мефлохина.

#### *Раса*

Фармакокинетические различия имеют очень небольшое клиническое значение по сравнению с иммунным статусом инфицированного пациента и чувствительностью возбудителя.

## **Показания**

*Лечение* легких и среднетяжелых форм малярии, вызванной штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомаларийным препаратам, *P. vivax* и малярии смешанной этиологии.

*Профилактика* малярии у лиц, отъезжающих в опасные по малярии регионы, особенно, в регионы с высоким риском инфицирования штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомаларийным препаратам.

*Неотложная терапия (самопомощь)*: самостоятельный прием в качестве неотложной терапии при подозрении на малярию, если получить срочную медицинскую помощь не представляется возможным.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к мефлохину, любым компонентам препарата или близким к нему лекарственным средствам (хинину, хинидину).

Совместное назначение с галофантрином, прием галофантрина после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.

Совместное назначение с кетоконазолом, прием кетоконазола после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.

Депрессия, психозы, шизофрения, тревожные состояния, судороги (в т.ч. в анамнезе).

### ***С осторожностью***

Печеночная недостаточность, период кормления грудью, эпилепсия, психические заболевания, возраст до 6 месяцев, масса тела до 5 кг, заболевания сердца, возраст старше 65 лет. В комбинации с хинином и хинидином.

### ***Беременность и период кормления грудью***

Препарат категории C (по классификации FDA – U.S. Food and Drug Administration).

При назначении мефлохина в дозах, в 5-20 раз превышающих терапевтические для человека, он оказывал тератогенное действие у мышей и крыс и эмбриотоксическое действие у кроликов. Однако, опыт клинического применения препарата Лариам® не выявил у него никаких эмбриотоксических или тератогенных эффектов. Тем не менее, Лариам® следует назначать в первом триместре беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение только при условии применения надежной контрацепции в течение всего времени приема мефлохина и 3 месяцев после его последней дозы. Но при возникновении беременности на фоне химиопрофилактики малярии препаратом Лариам® показаний к ее прерыванию нет.

Активность небольших количеств мефлохина, попадающих в грудное молоко, неизвестна. При лактации препарат назначают только в том случае, если ожидаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для ребенка. У детей на грудном вскармливании, матери которых принимали Лариа<sup>®</sup>, побочные реакции не отмечены.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, после приема пищи, запивая большим количеством жидкости (не менее 200 мл), в 2-3 приема.

Мефлохин имеет горький и слегка жгучий вкус. Таблетки следует глотать целиком. При назначении детям или лицам, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно растолочь и растворить в небольшом количестве воды, молока или другого напитка.

Вплоть до приема таблетки не следует вынимать из блистера, поскольку они чувствительны к влаге.

### **Профилактика**

Взрослым и детям с массой тела более 45 кг - 5 мг/кг (250 мг, 1 таблетка) 1 раз в неделю.

Взрослым и детям с массой тела 30-45 кг - 3/4 таблетки; 20-30 кг - 1/2 таблетки; 10-20 кг - 1/4 таблетки и при массе тела 5-10 кг – 1/8 таблетки (приблизительная часть таблетки из расчета 5 мг/кг массы тела. Точные дозы препарата для детей с массой тела менее 10 кг по возможности должны готовиться и выдаваться фармацевтами).

Еженедельные дозы препарата Лариа<sup>®</sup> следует принимать всегда в один и тот же день недели. Первый раз препарат следует принять не менее чем за неделю до прибытия в эндемичный по малярии регион. Если это невозможно, необходимо назначить ударную дозу препарата, состоящую из недельной дозы препарата Лариа<sup>®</sup>, в течение 3 дней подряд, а затем перейти на стандартный режим дозирования. Чтобы уменьшить риск заболевания малярией после выезда из эндемичного региона, профилактику продолжают еще в течение 4 недель. Если пациент принимает другие лекарственные средства, желательно начинать профилактику за 2-3 недели до отъезда, чтобы убедиться в хорошей переносимости одновременно принимаемых препаратов.

### **Лечение**

Рекомендованная суммарная терапевтическая доза мефлохина составляет 20-25 мг/кг.

Масса тела (кг)	Суммарная доза	Распределение дозы на приемы*
5-10	½ - 1 таблетка	
10-20	1-2 таблетки	
20-30	2-3 таблетки	2 + 1 таблетки
30-45	3-4 таблетки	2 + 2 таблетки
45-60	5 таблеток	3 + 2 таблетки
>60	6 таблеток	3 + 2 + 1 таблетки

\* Распределение суммарной терапевтической дозы на 2-3 приема с интервалом 6-8 часов может уменьшить частоту и степень тяжести побочных действий.

Опыта применения суммарных доз, превышающих 6 таблеток, у лиц с избыточной массой тела, нет.

### **Дозирование в особых случаях**

Для лиц со сниженным иммунитетом, жителей эндемичных по малярии регионов может оказаться достаточной меньшая суммарная доза.

Если в пределах 30 минут после приема препарата у больного возникла рвота, следует повторно принять полную дозу препарата Лариама®. Если рвота возникает через 30-60 минут после приема, дополнительно назначают половину дозы.

После лечения малярии, вызванной *P. vivax*, для устранения печеночных форм плазмодиев показана профилактика рецидивов с помощью препаратов, являющихся производными 8-аминохинолина (например, примахина).

Если полный курс лечения препаратом Лариама® через 48-72 часа не приводит к улучшению состояния больного, необходимо решить вопрос о назначении другого средства. Если в ходе профилактики, проводимой с помощью препарата Лариама®, развивается малярия, врач должен тщательно продумать какой препарат выбрать для терапии. О назначении галофантрина см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

При тяжелой острой малярии Лариама® можно назначать после начального внутривенного курса терапии хинином длительностью не менее 2-3 дней. Большинство лекарственных взаимодействий, приводящих к развитию побочных реакций, можно предотвратить, если принимать Лариама® не менее чем через 12 часов после введения последней дозы хинина. В регионах с полирезистентными возбудителями малярии может быть целесообразным начальное лечение артемисинином или его производными, за которым следует, по возможности, терапия препаратом Лариама®.

### ***Самостоятельная неотложная терапия***

Начальная доза препарата Лариама® 15 мг/кг. Таким образом, для больных с массой тела 45 кг и более - 3 таблетки (750 мг). Если медицинская помощь продолжает оставаться недоступной в течение 24 часов и отсутствуют тяжелые побочные реакции, то через 6-8 часов можно принять вторую часть суммарной терапевтической дозы (для больных с массой тела 45 кг и более - 2 таблетки, 500 мг). Больные с массой тела более 60 кг через 6-8 часов после повторного приема должны принять еще одну таблетку.

Для подтверждения или исключения предположительного диагноза больным следует рекомендовать обращаться к врачу даже в том случае, если после самостоятельного лечения они чувствуют себя полностью выздоровевшими.

### **Побочное действие**

В дозах, назначаемых для лечения острой малярии, Лариама® может давать побочные реакции, сходные с симптомами основного заболевания.

Частота нежелательных явлений во время профилактики мефлохином сопоставима с таковой при применении других схем химиопрофилактики. Профиль побочных действий мефлохина характеризуется преобладанием реакций со стороны нервно-психической сферы.

Самые частые побочные действия во время профилактики препаратом Лариама® обычно слабо выражены и могут уменьшаться при продолжении применения препарата вне зависимости от увеличивающейся концентрации препарата в плазме: тошнота, рвота, головокружение.

*Со стороны психической сферы:* наиболее часто - нарушения сна (инсомния, кошмарные сновидения); реже – возбуждение, беспокойство, тревога, депрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки, спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, психотические или параноидальные реакции. Описаны редкие случаи суицидальных мыслей, однако, их связь с приемом препарата не была установлена.

*Со стороны нервной системы:* наиболее часто – головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость; реже – обмороки, судороги, нарушение памяти, сенсорные и моторные невропатии (включая парестезии, тремор и атаксию), анорексия. Описаны отдельные случаи энцефалопатии.

*Со стороны органа зрения:* нечасто – нарушения зрения.

*Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата:* наиболее часто – системное головокружение (истинное); реже – вестибулярные нарушения, шум или звон в ушах или голове, нарушение слуха.

*Со стороны сердца:* нечасто – тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, нерегулярная частота сердечных сокращений, экстрасистолы, другие транзиторные нарушения сердечной проводимости. Описаны отдельные случаи АВ-блокады.

*Сосудистые нарушения:* нечасто – расстройства кровообращения (снижение или повышение АД, гиперемия).

*Со стороны органов дыхания:* нечасто – одышка. Наблюдались очень редкие случаи пневмонита, возможно аллергической этиологии.

*Со стороны органов желудочно-кишечного тракта:* наиболее часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе; реже – диспепсия.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* нечасто – сыпь, экзантема, эритема, крапивница, зуд, алопеция, гипергидроз. Описаны отдельные случаи многоформной эксудативной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона.

*Со стороны скелетно-мышечной системы:* нечасто – мышечная слабость, судороги в мышцах, миалгия, артралгия.

*Со стороны организма в целом:* нечасто – отек, боль в груди, астения, недомогание, утомляемость, озноб, лихорадка.

*Со стороны лабораторных показателей:* транзиторное повышение активности трансаминаз, лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения.

Как и при применении большинства лекарственных препаратов, при назначении препарата Лариам® существует вероятность развития реакций гиперчувствительности, варьирующих от незначительных кожных реакций до анафилаксии.

Статистический анализ частоты нежелательных явлений не проводился.

Из-за большого периода полувыведения мефлохина побочные реакции могут развиваться или сохраняться вплоть до нескольких недель после последнего приема препарата.

У небольшого числа пациентов были описаны случаи системного и несистемного головокружения, а также потери равновесия, продолжавшиеся в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что препарат не вызывает гемолиза, связанного с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

## **Передозировка**

*Симптомы:* см. раздел «Побочное действие», однако, более выраженные.

*Лечение:* в случае передозировки рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота не существует.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Одновременный прием препарата Лариам® и хинина, хинидина и хлорохина может вызвать изменения на ЭКГ и увеличить риск развития судорог.

Применение галофантрина одновременно с препаратом Лариам®, а также в течение 15 недель после последней принятой дозы препарата Лариам® приводит к существенному удлинению интервала QTc (интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, вычисляется по формуле:  $QTc = QT / RR^{1/2}$ , где RR – промежуток времени между соседними зубцами R на ЭКГ, равный продолжительности сердечного цикла). Одновременный прием препарата Лариам® и кетоконазола увеличивает концентрации мефлохина в плазме и период его полувыведения. Назначение кетоконазола одновременно с препаратом Лариам®, а также в

течении 15 недель после последней принятой дозы препарата Лариа<sup>®</sup>, может привести к удлинению интервала QTс. При терапии только мефлохином клинически значимого удлинения QTс не бывает. Одновременный прием других препаратов, влияющих на сердечную проводимость (антиаритмических средств, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, антигистаминных средств, в частности блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых, трициклических антидепрессантов и фенотиазинов) также теоретически может играть роль в удлинении интервала QTс. Влияние одновременного применения мефлохина и вышеперечисленных препаратов на сердечную функцию окончательно не установлено.

Снижает эффективность противосудорожных препаратов (вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала или фенитоина), уменьшая их концентрации в плазме. Необходимо контролировать концентрацию препаратов в плазме. В некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы противосудорожных препаратов.

Лариа<sup>®</sup> может снижать иммуногенность пероральных живых брюшнотифозных вакцин при одновременном приеме, поэтому вакцинацию живыми ослабленными вакцинами нужно завершать не менее чем за 3 дня до первого приема препарата Лариа<sup>®</sup>.

Другие лекарственные взаимодействия препарата Лариа<sup>®</sup> неизвестны. Но лица, получающие другие препараты, в частности, антикоагулянты или гипогликемические средства, перед отъездом в эндемичный регион должны пройти медицинский контроль.

#### ***Другие возможные взаимодействия***

Мефлохин не является ингибитором или индуктором цитохрома P450. Следовательно, можно ожидать, что метаболизм препаратов, назначаемых одновременно с мефлохином, останется неизменным. Однако, ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять фармакокинетику и метаболизм мефлохина, что может привести к увеличению или уменьшению концентраций мефлохина в плазме, соответственно.

#### ***Ингибиторы изофермента CYP3A4***

Проведенное исследование с участием здоровых добровольцев показало, что одновременный прием кетоконазола, сильного ингибитора изофермента CYP3A4, и мефлохина приводил к увеличению концентраций последнего в плазме и периода его полувыведения.

#### ***Индукторы изофермента CYP3A4***

Длительное применение рифампицина, мощного индуктора изофермента CYP3A4, приводило к уменьшению концентрации мефлохина в плазме и периода его полувыведения.

#### ***Субстраты и ингибиторы Р-гликопротеина***

В исследованиях *in vitro* было показано, что мефлохин является субстратом и ингибитором Р-гликопротеина. Поэтому нельзя исключить возможность лекарственного взаимодействия мефлохина с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина или имеющими способность изменять экспрессию этого транспортера. Клиническая значимость этого взаимодействия на настоящий момент неизвестна.

#### **Особые указания**

Лариа<sup>®</sup> может увеличить риск судорог у больных эпилепсией. Следовательно, таким пациентам препарат можно назначать только с целью лечения и при наличии абсолютных показаний к его применению (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

После приема хинина или хинидина принимать мефлохин можно не раньше чем через 12 часов.

При профилактическом назначении в течении длительного времени (прием препарата более 1 года нежелателен) необходим периодический анализ показателей функции печени и офтальмологическое обследование.

При развитии тревоги, депрессии, беспокойства или нарушения сознания при профилактическом применении препарат следует отменить.

Опыт применения препарата Лариам® у детей в возрасте до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг ограничен.

***Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами***

Во время лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска и упаковка**

Таблетки 250 мг

По 4 таблетки в блистер из пленки трехслойной (OPA/Al/PVC) и фольги алюминиевой. 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Список Б.

Хранить при температуре не выше 30°C в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения и производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:*

107031, Трубная площадь, д. 2

тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99