

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЛАРИАМ® (LARIAM®)

Регистрационный номер

П N016036/01

Торговое наименование

Лариам®

Международное непатентованное название

Мефлохин

Химическое название

(RS)-[2,8-бис(трифторметил)хинолин-4-ил][(2SR)-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: полоксамер 3800 – 2.94 мг, целлюлоза

микрористаллическая – 63.02 мг, лактозы моногидрат – 50.61 мг, крахмал кукурузный – 28.88 мг, кросповидон – 40.00 мг, кальция аммония алгинат – 11.76 мг, тальк – 11.00 мг, магния стеарат – 11.00 мг.

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 пириметамина 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. Для получения актуальной информации о резистентности в различных географических регионах необходимо проконсультироваться с национальными экспертными организациями.

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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). 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 почками составляет около 9% и 4%, соответственно. Другие метаболиты в моче не обнаруживаются.

Фармакокинетика в особых случаях

При острой малярии могут наблюдаться изменения фармакокинетических параметров.

Дети и больные старческого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетiku 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 к применению

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

Учитывая то, что чувствительность возбудителя может варьировать с течением времени и в зависимости от географического района, рекомендуется соблюдать указания национальных и международных руководств.

Профилактика малярии у лиц, отъезжающих в опасные по малярии регионы, особенно в регионы с высоким риском инфицирования штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомалярийным 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 применение с галофантрином, прием галофантрина после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.

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

Применение с профилактической целью при активной форме депрессии и тяжелых психических расстройствах, судорогах (в т.ч. в анамнезе).

Детский возраст до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (опыт применения препарата ограничен).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе препарата лактозы).

С осторожностью

Печеночная недостаточность, эпилепсия, психические заболевания, заболевания сердца, возраст старше 65 лет. В комбинации с хинином и хинидином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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 Лариа[®] не выявил у него никаких эмбриотоксических или тератогенных эффектов. Тем не менее, Лариа[®] 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 Лариа[®] показаний к ее прерыванию нет.

При назначении мефлохина беременным женщинам следует обращаться к действующим международным руководствам (например, ВОЗ).

Период грудного вскармливания

Активность небольших количеств мефлохина, попадающих в грудное молоко, неизвестна. У детей на грудном вскармливании, матери которых принимали Лариа[®], побочные реакции не отмечены.

При назначении мефлохина кормящим матерям следует обращаться к действующим международным руководствам (например, ВОЗ).

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

Стандартный режим дозирования

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[®] 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.

Дозирование в особых случаях

В случае если прием препарата для профилактики не был начат как минимум за неделю до прибытия в эндемичный по малярии регион, необходимо назначить ударную дозу препарата, равную недельной дозе препарата Лариа[®], принимаемой ежедневно в течение 3 дней, а затем перейти на стандартный режим дозирования. Применение ударных доз препарата повышает вероятность возникновения нежелательных явлений. 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если в ходе профилактики, проводимой с помощью препарата Лариа[®], развивается малярия, врач должен тщательно продумать какой препарат выбрать для терапии. О назначении галофантрина см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Лечение

Стандартный режим дозирования

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

Мефлохин предназначен для лечения неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*. Общепринятой практикой является применение комбинированной терапии при неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*. Так как чувствительность возбудителя может варьировать с течением времени и в зависимости от географического района, рекомендуется соблюдать указания национальных и международных руководств в ходе терапии.

Для лиц с частичным иммунитетом против малярии, например, 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 препарат 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

Самостоятельную неотложную терапию препаратом Лариама® проводят в том случае, если получить срочную медицинскую помощь в течение 24 часов после возникновения симптомов не представляется возможным.

Начальная доза препарата Лариа[®] - 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, препарат Лариа[®] может давать побочные реакции, сходные с симптомами основного заболевания. Самые частые побочные действия во время профилактики препаратом Лариа[®] обычно слабо выражены и могут уменьшаться при продолжении применения препарата вне зависимости от увеличивающейся концентрации препарата в плазме: тошнота, рвота, головокружение.

Профиль безопасности мефлохина при профилактическом применении характеризуется преобладанием нейропсихических реакций (см. раздел «Особые указания»).

Указанные ниже данные о нежелательных реакциях приведены на основании клинических исследований препарата Лариа[®] и постмаркетингового опыта применения препарата.

По данным исследования профилактического применения мефлохина у пациентов, не имеющих иммунитета и планирующих поездку, нежелательные явления со стороны нервной системы и психической сферы возникали у 28.8% пациентов, получавших мефлохин, по сравнению с 14% пациентов, получавших атоваквон в комбинации с прогуанилом (см. таблицы ниже). Серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, в обеих группах не наблюдалось.

*Нежелательные явления, связанные с применением лекарственного препарата**

Явление	Мефлохин n=483 Число (%)	Атоваквон-прогуанил n=493 Число (%)
Любое нежелательное явление	204 (42.2)	149 (30.2)
Любое нейропсихическое явление	139 (28.8)	69 (14)
- Необычные или яркие сновидения	66 (13.7)	33 (6.7)
- Бессонница	65 (13.5)	15 (3)
- Головокружение или вертиго	43 (8.9)	11 (2.2)

- Нарушения зрения	16 (3.3)	8 (1.6)
- Тревога	18 (3.7)	3 (0.6)
- Депрессия	17 (3.5)	3 (0.6)
Любое явление со стороны желудочно-кишечного тракта	94 (19.5)	77 (15.6)
- Диарея	34 (7)	37 (7.5)
- Тошнота	40 (8.3)	15 (3)
- Боль в животе	23 (4.8)	26 (5.3)
- Язвы в полости рта	17 (3.5)	29 (5.9)
- Рвота	9 (1.9)	7 (1.4)
Головная боль	32 (6.6)	19 (3.9)
Зуд	15 (3.1)	12 (2.4)

* Средняя продолжительность лечения \pm СО составляла 53 \pm 16 дней при применении мефлохина и 28 \pm 8 дней при применении атоваквона-прогуанила.

*Нежелательные явления, связанные с применением лекарственного препарата, ограниченные периодом лечения**

Явление	Мефлохин n=483 Число (%)	Атоваквон-прогуанил n=493 Число (%)
Любое явление в период лечения	24 (5)	6 (1.2)
Любое нейропсихическое явление	19 (3.9)	3 (0.6)
- Бессонница	12 (2.5)	2 (0.4)
- Тревога	9 (1.9)	1 (0.2)
- Необычные или яркие сновидения	7 (1.4)	1 (0.2)
- Головокружение или вертиго	7 (1.4)	1 (0.2)
- Депрессия	3 (0.6)	0 (0)
- Нарушения зрения	3 (0.6)	0 (0)
- Нарушения концентрации	3 (0.6)	0 (0)
- Другое	4 (0.8)	0 (0)
Любое явление со стороны желудочно-кишечного тракта	7 (1.4)	1 (0.2)
Головная боль	6 (1.2)	1 (0.2)
Другое	6 (1.2)	2 (0.4)

* Средняя продолжительность лечения \pm СО составляла 53 \pm 16 дней при применении мефлохина и 28 \pm 8 дней при применении атоваквона-прогуанила.

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

Опыт пострегистрационного применения

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с классами систем органов и абсолютной частотой встречаемости по MedDRA. Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить частоту исходя из имеющихся данных). В связи с длительным присутствием препарата на рынке, данные, представленные в указанном ниже списке нежелательных реакций, отражают частоту встречаемости по частоте полученных сообщений, а не по частоте случаев, наблюдавшихся в контролируемых исследованиях.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения.

Нечасто: лейкопения, лейкоцитоз.

Частота неизвестна: агранулоцитоз и апластическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия.

Нарушения психики

Очень часто: нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения).

Часто: возбуждение, беспокойство, тревога, депрессия, агрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки, спутанность сознания, галлюцинации, биполярное расстройство, психотические реакции, включая бредовое расстройство, деперсонализацию и манию, паранойя. Нечасто эти симптомы сохранялись в течение длительного времени после прекращения применения мефлохина.

Сообщалось о случаях суицида, суицидальных мыслей, поведения с риском нанесения себе ущерба, например, суицидальные попытки.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость.

Часто: обмороки, нарушение памяти, сенсорные и моторные нейропатии (включая парестезии, тремор, атаксию), судороги.

Нечасто: энцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушение зрения.

Частота неизвестна: затуманивание зрения, катаракта, поражения сетчатки и нейропатия зрительного нерва с возможностью отсроченного проявления, как во время, так и после окончания терапии.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Очень часто: вертиго.

Часто: нарушение слуха, вестибулярные нарушения, включая звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, аритмия, экстрасистолы, другие транзиторные нарушения сердечной проводимости.

Нечасто: АВ-блокада.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: нарушения кровообращения (снижение, повышение артериального давления, приливы).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Очень редко: пневмония, пневмонит (возможно аллергической этиологии).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея, боль в животе, рвота.

Часто: диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: нарушения функции печени, связанные с применением препарата (от бессимптомного транзиторного повышения активности трансаминаз до печеночной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь, экзантема, эритема, крапивница, зуд, алопеция, гипергидроз.

Нечасто: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: мышечная слабость, мышечные судороги, миалгия, артралгия.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: транзиторное повышение активности трансаминаз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: отек, боль в груди, слабость, плохое самочувствие, утомляемость, озноб, лихорадка.

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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение галофантрина одновременно с препаратом Лариам®, а также в течение 15 недель после последней принятой дозы препарата Лариам®, приводит к существенному удлинению интервала QTс (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) (см. раздел «Особые указания»). Одновременный прием препарата Лариам® и кетоконазола увеличивает концентрации мефлохина в плазме и период его полувыведения. Назначение кетоконазола одновременно с препаратом Лариам®, а также в течение 15 недель после последней принятой дозы препарата Лариам®, 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 H₁-гистаминовых рецепторов, трициклических антидепрессантов и фенотиазин) также теоретически может играть роль в удлинении интервала QTс. Влияние одновременного применения мефлохина и вышеперечисленных препаратов на сердечную функцию окончательно не установлено. Одновременное применение мефлохина с препаратами, снижающими эпилептогенный порог (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бупропион, нейролептики, трамадол и хлорохин), может увеличить риск развития судорог.

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.

Лариам® 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 Лариам®.

Другие лекарственные взаимодействия препарата Лариам® 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 изофермента CYP3A4 могут изменять фармакокинетику и метаболизм мефлохина, что может привести к увеличению концентрации мефлохина в плазме и возможному развитию нежелательных реакций. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении мефлохина и ингибиторов изофермента CYP3A4. Индукторы изофермента CYP3A4 также могут изменять фармакокинетику и метаболизм мефлохина, что может привести к уменьшению концентраций мефлохина в плазме.

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

Мефлохин является ингибитором Р-гликопротеина согласно исследованиям *in vitro*. 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. В клинических исследованиях ритонавир, являющийся мощным ингибитором Р-гликопротеина и CYP3A4, не оказывал влияния на фармакокинетику мефлохина у здоровых добровольцев.

Особые указания

Препарат Лариа[®] 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.

У пациентов с нарушениями функции печени возможно замедленное выведение мефлохина, что может привести к увеличению концентраций последнего в плазме крови и повышению риска развития нежелательных реакций.

При профилактическом назначении в течение длительного времени (прием препарата более 1 года нежелателен) необходим периодический анализ показателей функции печени и офтальмологическое обследование. Профиль безопасности мефлохина при профилактическом применении характеризуется преобладанием нейропсихических реакций, таких как: тревога, депрессия, беспокойство или спутанность сознания. В случае возникновения данных нежелательных явлений терапию препаратом Лариа[®] следует отменить и назначить другой препарат. Из-за большого периода полувыведения мефлохина нежелательные реакции могут развиваться или сохраняться после завершения приема препарата. У небольшого числа пациентов были описаны случаи развития психоневрологических нарушений (включая депрессию, головокружение и вертиго, а также потерю равновесия), которые наблюдались в течение нескольких месяцев или более после прекращения приема препарата. При применении мефлохина сообщалось о случаях нарушений со стороны органа зрения, в том числе о нейропатии зрительного нерва и поражении сетчатки (включая макулопатию). При возникновении нарушений зрения следует обратиться к лечащему врачу для рассмотрения вопроса о возможности продолжения лечения препаратом Лариа[®]. В случае развития симптомов полинейропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и/или слабость, лечение препаратом должно быть прекращено. Выбор препарата для профилактики малярии зависит от резистентности к нему *P. falciparum* в конкретном регионе (см. раздел «Фармакологическое действие»). При применении препарата сообщалось о случаях агранулоцитоза и апластической анемии (см. раздел «Побочное действие»).

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Лариа[®] с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

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

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., Швейцария

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

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99 , факс (495) 229 79 99