

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LARIAM, 250 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 250 mg mefloквиini (mefloквиинvesinikkloriidina).  
INN. Mefloquinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Ristuvate poolitusjoontega tabletid.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Malaaria kemoprofülaktika ja ravi.

*Ravi.* Näidustatud eelkõige teiste malaariavastaste ravimite suhtes resistentsete *P. falciparum*'i tüvede poolt põhjustatud malaaria raviks.

Pärast *P. vivax*'i malaaria ravi mefloквиинiga tuleb jätkata profülaktikat 8-aminokinolooni derivaadiga (näiteks primakiiniga), sest mefloквиин ise ei toimi eksoerütrotsütaarse (intrahepaatilisesse) *P. vivax*'i vormidesse.

*Kemoprofülaktika.* Mefloквиинi kasutamist malaaria kemoprofülaktikaks soovitatakse eelkõige reisimisel maadesse, kus esineb multiresistentseid *P. falciparum*'i tüvesid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### a) Malaaria kemoprofülaktika

Esimene annus tuleb võtta vähemalt üks nädal enne endemilisse piirkonda jõudmist. Määratud annus võetakse üks kord nädalas, alati samal nädalapäeval ja eelistatult koos toiduga. Ravi jätkatakse nädalaste intervallidega. Ravi peab jätkuma kogu piirkonnas viibimise aja ja 4 nädalat pärast malaariapiirkonnast lahkumist. Profülaktilise kuuri kestus peab olema vähemalt 6 nädalat.

##### *Standardannused*

Mefloквиинi soovitatav annus malaaria kemoprofülaktikaks on ligikaudu 5 mg/kg üks kord nädalas.

Tabel 1. Annused malaaria kemoprofülaktikaks\*

| Kehakaal    | Annus           |
|-------------|-----------------|
| 5...10 kg** | 1/8 tabletti*** |
| 10...20 kg  | 1/4 tabletti    |
| 20...30 kg  | 1/2 tabletti    |
| 30...45 kg  | 3/4 tabletti    |
| >45 kg      | 1 tablett       |

- \* Lastele mõeldud profülaktiliste annuste osas kliiniliste uuringute andmed puuduvad.
- \*\* Lariam ei ole näidustatud malaaria kemoprofülaktikaks alla kolme kuu vanustele ja alla 5 kg kaaluvatele imikutele, kuna kogemused selles vanusegrupis puuduvad.
- \*\*\* Ligikaudne tableti osa, mis põhineb annusel 5 mg/kg. Täpsed annused alla 10 kg kaaluvatele lastele peaksid eelistatult olema ettevalmistatud ja antud arsti poolt vt Manustamisviis).

Kui kõrvaltoimed tekivad, siis enamasti pärast esimese või teise annuse manustamist. Seetõttu soovitatakse kemoprofülaktikat alustada 10 päeva enne väljasõitu (st esimene manustamine 10 päeva ja teine manustamine 3 päeva enne lahkumist). Sama kehtib juhul, kui reisija võtab mingeid teisi ravimeid. Kemoprofülaktika varasem alustamine aitab veenduda, et ravimite kombinatsiooni talutakse hästi (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed).

#### *Erijuhised annustamiseks*

Kui kõrge riskiga piirkondadesse reisimisel ei ole võimalik kemoprofülaktikat alustada üks nädal enne endemilisse piirkonda jõudmist, tuleks erandjuhul võtta küllastusannus. Täiskasvanud kehakaaluga üle 45 kg manustavad selleks kolmel järjestikusel päeval 250 mg mefloквиini päevas. Edaspidi jätkatakse ravimi võtmist ühenädalaste intervallidega. Küllastusannuse kasutamisel suureneb oht kõrvaltoimete tekkeks.

#### b) Malaaria ravi

Tüsistumata *P. falciparum*'i malaaria raviks on soovitatud mefloквиini kombinatsiooni artesunaadiga osana artemisiniini sisaldavast kombinatsioonravist. Viimane peab sisaldama vähemalt 3-päevast ravi artemisiniini derivaadiga.

#### *Standardannused*

Mefloквиini soovitatav terapeutiline annus mitteimmuunsetele patsientidele on 20...25 mg/kg (tabel 2). Osaliselt immuunsete patsientide annus on 15 mg/kg.

Tabel 2. Lariami tablettide raviannused kehakaalu järgi (tableti osa vastab annusele 20...25 mg/kg ravikuuri kohta)

| Kehakaal (kg) | Koguannus      | Annuse jaotamine* |
|---------------|----------------|-------------------|
| 5...10 kg**   | ½...1 tabletti |                   |
| 10...20 kg    | 1...2 tabletti |                   |
| 20...30 kg    | 2...3 tabletti | 2 või 2+1         |
| 30...45 kg    | 3...4 tabletti | 2+1 või 2+2       |
| 45...60 kg    | 5 tabletti     | 3+2               |
| >60 kg***     | 6 tablett      | 3+2+1             |

\* Kogu raviannuse võib võtta ühekordse annusena, koguannuse jaotamine 2...3 osaks võetuna 6...8 tunni järel vähendab kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskust (nt 2+1 s.t 2 tabletti ja 6...8 tunni järel veel 1 tablett).

\*\* Lariami kasutamise kogemused alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel imikutel on piiratud.

\*\*\* Puuduvad kogemused rohkem kui 6 tableti kasutamise kohta ülekaalulistele patsientidele.

#### **Manustamisviis**

Mefloквиin on kibeda ja kergelt põletava maitsega. Tabletid neelatakse alla tervelt koos piisava koguse vedelikuga, eelistatuna pärast sööki. Imikutele, väikelastele või neelamisraskusega patsientidele võib tabletid purustada ja lahustada väikeses koguses vees, piimas või muus joogivedelikus.

Ainult 1/8 tableti manustamiseks soovitatakse järgnevat:

Purustada ¼ tabletti ja lahustada see näiteks piimas. Manustada saadud suspensioonist pool ja ülejääk visata ära.

Kui patsient oksendab 0...30 minutit pärast ravimi võtmist, tuleb manustada lisaks teine täisannus. Kui patsient hakkab oksendama 30...60 minutit pärast ravimi võtmist, tuleb lisaks manustada pool ettenähtud annusest.

Kui Lariami täieliku raviskeemi kasutamisel ei ilmne 48...72 tunni möödudes paranemise nähte, ei tohiks kordusraviks enam Lariami kasutada. Kasutada alternatiivset ravi.

Kui kemoprofülaktika mefloквиинiga ei ole tõhus, peavad arstid hoolikalt hindama, milliseid malaariavastaseid ravimeid kasutada raviks. Halofantriini kasutamise kohta vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5.

### 4.3 Vastunäidustused

- Lariam on vastunäidustatud ülitundlikkuse esinemisel mefloквиинi, sellele sarnaste ühendite (näiteks kiniin, kinidiin) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Lariami ei tohi kasutada kemoprofülaktikaks või raviks patsientidel, kellel esineb või on hiljuti esinenud depressiooni või kellel on anamneesis teada psühhiaatriliste häirete (sh generaliseerunud ärevushäire, psühhhoos, suitsiidikatsed, suitsiidimõtted ja ennastohustav käitumine, skisofreenia) või krampihoogude esinemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- kuna on oht eluohtliku QTc-intervalli pikenemiseks, ei tohi Lariamiga samaaegselt või 15 nädala jooksul pärast ravi Lariamiga kasutada halofantriini (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- patsientidel, kellel on anamneesis malaariast tingitud hemoglobinuuria (*Blackwater fever*).
- raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed:*

Mefloквиин võib esile kutsuda psühhiaatrilisi sümptomeid, nagu ärevushäired, paranoia, depressioon, hallutsinatsioonid ja psühhhoos. Tõsisematele ilmingutele eelnevad sellised psühhiaatrilised sümptomid, nagu hirmuunenäod, ärevus, depressioon, rahutus või segasus. Kirjeldatud on suitsiidi, suitsiidimõtteid ja ennastohustavat käitumist, näiteks suitsiidikatsed (vt lõik 4.8).

Patsiente, kes saavad malaaria kemoprofülaktikat mefloквиинiga, tuleb teavitada sellest, et kui mefloквиинi kasutamise ajal tekivad kirjeldatud reaktsioonid või vaimse seisundi muutused, tuleb lõpetada mefloквиинi võtmine ja pöörduda otsekohe arsti poole, et asendada mefloквиин mõne teise malaaria profülaktikaks näidustatud ravimi vastu.

Kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast ravimi ärajätmist. Väikesel arvul patsientidel on kirjeldatud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete (nt depressiooni, pearingluse või vertiigo ja tasakaaluhäirete) võimalikku püsimist kuid või kauem, isegi pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Et viia miinimumini nende kõrvaltoimete tekkevõimalus, ei tohi mefloквиинi kasutada kemoprofülaktikaks patsientidel, kellel esineb või on esinenud psühhiaatrilisi häireid, nagu depressioon, ärevushäired, skisofreenia või muud psüühikahäired (vt lõik 4.3).

#### *Ülitundlikkus*

Tekkida võivad ülitundlikkusreaktsioonid kergetest nahareaktsioonidest kuni anafülaksiani.

#### *Kardiotoksilisus*

Mefloквиинi ja teiste sarnaste ühendite (nt kiniini, kinidiini ja klorokviini) samaaegsel manustamisel võivad tekkida kõrvalekalded elektrokardiogrammil.

Potentsiaalselt eluohtliku QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu ei tohi halofantriini kasutada malaaria kemoprofülaktika või ravi ajal mefloквиинiga või 15 nädala jooksul pärast mefloквиинi viimase annuse manustamist. Mefloквиинi plasmakontsentratsiooni suurenemise ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemise tõttu ketokonasooli samaaegsel manustamisel võib QTc-intervalli pikenemist oodata ka juhul, kui ketokonasooli võetakse malaaria kemoprofülaktika või ravi ajal mefloквиинiga või 15 nädala jooksul pärast mefloквиинi viimase annuse manustamist (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientidele tuleb soovitada, et nad peaksid nõu arstiga juhul, kui meflokviini kemoprofülaktika ajal tekivad südame rütmihäirete või südamepekslemise nähud. Need sümptomid võivad harvadel juhtudel eelneka rasketele kardioloogilistele kõrvaltoimetele.

#### *Krambiseisundid*

Epilepsiaga patsientidel võib meflokviin põhjustada krambihoogude sagenemist. Seetõttu tohib meflokviini antud juhtudel kasutada üksnes ravi eesmärgil (mitte valmidusraviks) ning ainult siis, kui ravi on hädavajalik (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Meflokviini ja antikonvulsantide (nt valproehape, karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) samaaegsel manustamisel võib halveneda kontroll krambihoogude üle, sest väheneb antikonvulsandi plasmakontsentratsioon. Seetõttu tuleb patsientidel, kes võtavad samaaegselt krambivastast ravimit (sh valproehape, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) ja meflokviini, jälgida krambivastase ravimi plasmakontsentratsiooni ja vajadusel annust korrigeerida.

Meflokviini ja teadaolevalt krambiläve alandavate ravimite (antidepressandid, nt tritsüklilised antidepressandid või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI); bupropioon; antipsühhootikumid; tramadool; klorokviin või mõned antibiootikumid) samaaegsel manustamisel võib suureneka krambihoogude tekkerisk (vt lõik 4.5).

#### *Neuropaatia*

Meflokviini saavatel patsientidel on kirjeldatud polüneuropaatia juhtusid (mille puhul esinevad neuroloogilised sümptomid, nagu valu, põletustunne, tundehäired või lihasnõrkus eraldi või kombineeritult).

Meflokviini kasutamine tuleb lõpetada patsientidel, kellel esinevad neuropaatia sümptomid, sh valu, põletustunne, surisemistunne, tuimus ja/või nõrkus, et vältida pöördumatu kahjustuse teket (vt lõik 4.8).

#### *Silma kahjustused*

Ravi ajal meflokviiniga on kirjeldatud silma kahjustusi, sealhulgas (kuid mitte ainult) nägemisnärv neuropaatiat ja silma võrkkesta kahjustusi. Kõik nägemishäiretega patsiendid tuleb suunata silmaarsti konsultatsioonile, sest teatud seisundite korral võib olla vaja ravi meflokviiniga lõpetada.

#### *Maksafunktsiooni häired*

Maksafunktsiooni langusega patsientidel võib meflokviini eritumisaeg pikeneda, mis põhjustab plasmakontsentratsiooni tõusu ja kõrvaltoimete riski suurenemist.

#### *Neerukahjustus*

Väheste andmete tõttu tohib meflokviini neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult.

#### *Pneumoniit*

Meflokviini saavatel patsientidel on kirjeldatud võimaliku allergilise päritoluga pneumoniiti (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekivad meflokviini saamise ajal hingeldus, kuiv köha või palavik jms nähud, on soovitatav uuringuteks arsti poole pöörduda.

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Meflokviinravi ajal on kirjeldatud agranulotsütoosi ja aplastilise aneemia juhtusid (vt lõik 4.8).

#### *CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad*

Isoensüümi CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad võivad muuta meflokviini farmakokineetikat/metabolismi, mille tulemusena suureneb või väheneb meflokviini plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5).

#### *Koostoime vaktsiinidega*

Meflokviini manustamisel samaaegselt tüüfuse suukaudse elusvaktsiiniga ei saa välistada immuunreaktsiooni nõrgenemist. Seetõttu tuleb vaktsinatsioonid suukaudsete nõrgestatud elusbaktereid sisaldavate vaktsiinidega lõpule viia vähemalt 3 päeva enne meflokviini esimese annuse manustamist (vt lõik 4.5).

#### *Pikaajaline kasutamine*

Kliinilistes uuringutes ei ole seda ravimit manustatud kauem kui ühe aasta jooksul. Kui ravimit on vaja kasutada pikema aja jooksul, tuleb regulaarselt teha maksafunktsiooni testid ja silmade kontroll.

#### *Geograafiline ravimresistentsus*

Esineb *P. falciparumi* geograafilist ravimresistentsust, mistõttu eelistatud valik malaaria kemoprofülaktilikaks võib olla erinevates piirkondades erinev. *P. falciparumi* resistentsust meflokviiini suhtes on kirjeldatud eelkõige multiresistentsetes piirkondades Kagu-Aasias. Osades regioonides on täheldatud ristresistentsuse esinemist meflokviiini ja halofantriini ning meflokviiini ja kiniini vahel. Informatsiooni saamiseks geograafilise resistentsuse kohta konsulteerida pädevate asutustega.

#### *Rasestumisvastased meetmed*

Rasestuda võivad naised, kes saavad meflokviiini malaaria kemoprofülaktilikaks ja raviks, peavad kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid kogu kasutamise kestel ja kolme kuu jooksul pärast meflokviiini viimase annuse manustamist (vt lõik 4.6).

#### *Kasutamine lastel*

Lariami kasutamise kogemused alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel imikutel on piiratud.

#### *Galaktoosi talumatus*

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Halofantriin*

On tõendeid selle kohta, et halofantriini kasutamine Lariam-ravi ajal või 15 nädala jooksul pärast Lariami viimase annuse manustamist põhjustab märkimisväärset QTc-intervalli pikenemist. Ainult meflokviiini kasutamisel ei ole kliiniliselt märkimisväärset QTc-aja pikenemist kirjeldatud.

#### *Teised QTc-intervalli pikendavad ravimid*

Meflokviiini kasutamine koos teiste teadaolevalt südame erutusjuhtehäireid põhjustavate ravimitega (näiteks antiarütmikumid, beetablokaatorid, kaltsiumikanalite antagonistid, antihistamiinid või H1-blokaatorid, tritsüklilised antidepressandid ja fenotiasiinid) võib samuti põhjustada QTc-aja pikenemist. Vastavaid koostoime uuringuid pole teostatud.

#### *Antikonvulsandid ja krambiläve alandavad ravimid*

Krambivastaseid ravimeid (näiteks valproehape, karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) võtvatel patsientidel võib meflokviiini samaaegne manustamine põhjustada antikonvulsantide plasmasisalduse langust. Seetõttu võib mõnedel juhtudel olla vajalik krambivastaste ravimite annuste kohandamine. Meflokviiini ja teadaolevalt krambiläve alandavate ravimite (antidepressandid, nt tritsüklilised antidepressandid või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI); bupropioon; antipsühhootikumid; tramadool; klorokviin või mõned antibiootikumid) samaaegsel manustamisel võib suureneha krampide tekkerisk (vt lõik 4.4). Siiski võib raskekujulise ägeda malaaria ravis esimesel kahel-kolmel ravipäeval manustada veenisiseselt kiniini ja edasi jätkata suukaudset ravi Lariamiga. Raskete kõrvaltoimete ohtu saab vähendada, kui manustada Lariami mitte enne kui 12 tundi pärast kiniini viimast annust.

#### *CYP3A4 inhibiitorid - ketokonasool*

Üks tervete vabatahtlikega läbi viidud farmakokineetika uuring näitas, et tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli samaaegsel manustamisel suurenesid meflokviiini plasmakontsentratsioon ja eliminatsiooni poolväärtusaeg, mistõttu võib esineda oht QTc-intervalli pikenemiseks, kui ketokonasooli võetakse Lariami kasutamise ajal või 15 nädala jooksul pärast Lariami viimase annuse manustamist.

### ***CYP3A4 indutseerijad - rifampitsiin***

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini pikaajalisel kasutamisel vähenesid meflokviini plasmakontsentratsioon ja eliminatsiooni poolväärtusaeg.

### ***P-glükoproteiini substraadid ja inhibiitorid***

*In vitro* on tõestatud, et meflokviin on P-glükoproteiini substraat ja inhibiitor. Seetõttu võivad koostoimed tekkida ka ravimitega, mis on P-glükoproteiini substraadid või muudavad teadaolevalt selle ekspressiooni. Nende koostoimete kliiniline tähtsus on seni teadmata.

### ***Muud koostoimed/ CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad***

Meflokviin ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 ensüümsüsteemi. Seetõttu ei ole oodata mõju meflokviiniga samaaegselt manustatavate ravimite metabolismile. Kuid isoensüümi CYP3A4 indutseerijad (rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens) või inhibiitorid võivad muuta meflokviini farmakokineetikat/metabolismi, mis põhjustab meflokviini plasmakontsentratsiooni suurenemist või vähenemist. Kirjeldatud toimete kliinilised tagajärjed on teadmata ning vajalik on hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.4).

### ***Koostoime vaktsiinidega***

Kui meflokviini võetakse samaaegselt suukaudselt manustatava tüüfuse elusvaktsiiniga, ei saa välistada immuunreaktsiooni nõrgenemist. Nõrgestatud elusbaktereid sisaldavate vaktsiinide manustamine peaks seetõttu olema lõpetatud vähemalt kolm päeva enne esimest meflokviini annust (vt lõik 4.4).

Kuna ei saa välistada koostoimeid suukaudsete diabeedivastaste ravimite ja suukaudsete antikoagulantidega, tuleks Lariami profülaktilisel eesmärgil kasutajatel enne väljasõitu kontrollida veresuhkru ja hüübimise näitajaid.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Inimesel kasutatavast meflokviini annusest 5...20 korda suuremate annuste manustamisel ilmnescid hiirtel ja rottidele teratogeensed ja küülikutel embrüotoksilised toimed, kuid Lariam'i kliinilisel kasutamisel ei ole embrüotoksilisi ega teratogeenseid toimeid ilmnenu. Ravimi kasutamise kogemus esimesel kolmel raseduskuul on piiratud. Raseduse teises ja kolmandas trimestris ei ole meflokviini kasutamine põhjustanud embrüotoksilisi toimeid. Sellele vaatamata tohib Lariami raseduse esimeses trimestris kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu õigustab võimalikke riske veel sündimata lapsele. Rasedust võivad naised peatsid malaaria profülaktika ajal ja kolm kuud pärast viimase annuse võtmist rasedumisest hoiduma. Lariam'i profülaktilise kasutamise ajal tekkinud planeerimata rasedust ei tule aga katkestada. Meflokviini kasutamisel raseduse ajal tuleb järgida kohalikke ja rahvusvahelisi juhiseid.

Meflokviin eritub väikestes kogustes rinnapiima, selle toime on teadmata. Üksikasjalikud tõendid näitavad, et Lariam'i kasutava ema rinnapiimatoidul lapsel ei ilmne soovimatuid toimeid. Meflokviini kasutamisel imetamise ajal tuleb järgida kohalikke ja rahvusvahelisi juhiseid.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuna meflokviini manustamine võib põhjustada pearinglust, vertiigot, tasakaaluhäireid või teisi kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häireid ning psühhiaatrilisi häireid, tuleb tähelepanu nõudvate ja peenmotoorikat haaravate tegevuste puhul, nagu auto või lennumasina juhtimine, masinatega töötamine ja allveesukeldumine, olla eriti ettevaatlik. Eelkõige lennujuhid ei tohi töö ajal võtta Lariami malaaria profülaktikaks. Ravimi pika poolväärtusaja tõttu võivad need toimed avalduda ka pärast ravi lõppu. Väikesel arvul patsientidel on pearingluse, vertiigo või tasakaaluhäirete püsivust kirjeldatud mitmeid kuid pärast ravimi ärajätmist (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### *a) Ohutusandmete kokkuvõte*

Ägeda malaaria raviks kasutatavate annuste juures tekkinud mefloквиini kõrvaltoimed ei pruugi olla haiguse enda sümptomitest eristatavad. Mefloквиini profülaktilise kasutamise ajal on iseloomulik neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete domineerimine. Kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast ravimi ärajätmist. Mefloквиini profülaktilise kasutamise ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine ja pearinglus. Iiveldus ja oksendamine on tavaliselt kergekujulised ja võivad pikemaajalisel ravimi kasutamisel väheneda (olenemata plasmasisalduse tõusust). Väikesel arvul patsientidel on kirjeldatud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete (nt depressiooni, pearingluse või vertiigo ja tasakaaluhäirete) võimalikku püsimist kuid või kauem, isegi pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

### *b) Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Järgnevas tabelis on toodud ülevaade kõrvaltoimetest, mida on kirjeldatud turuletuleku järgselt ja topeltpimedas randomiseeritud uuringus, kus osales 976 patsienti (483 patsienti sai mefloквиini ja 493 patsienti atovakvooni/proguaniili). Raviga seotud neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed tekkisid 28,8% (139/483) mefloквиini saanud patsientidest ja 14% (69/493) atovakvooni/proguaniili saanud patsientidest. Ravimiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud kummaski rühmas.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriate määratlemisel kasutatakse järgmist konventsiooni:<br>väga sage ( $\geq 1/10$ ),<br>sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ),<br>aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ ),<br>harv ( $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$ ),<br>väga harv ( $< 1/10000$ ),<br>teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). |                                                                                                                                                                                       |
| <b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                       |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | agranulotsütoos, aplastiline aneemia, leukopeenia, leukotsütoos, trombotsütopeenia                                                                                                    |
| <b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                       |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Söögiisu vähenemine                                                                                                                                                                   |
| <b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |
| Väga sage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ebaharilikud unenäod, unetus                                                                                                                                                          |
| Sage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ärevus, depressioon                                                                                                                                                                   |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Agiteeritus, rahutus, meeleolu kõikumine, paanikahood, segasusseisund, hallutsinatsioonid, agressiivsus, psühhootilised häired, paranoia                                              |
| <b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| Sage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pearinglus, peavalu                                                                                                                                                                   |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tasakaaluhäired, somnolentsus, minestus, krambid, mäluhäired, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia (sh paresteesia, treemor ja ataksia), entsefalopaatia |
| <b><i>Silma kahjustused</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
| Sage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nägemishäired                                                                                                                                                                         |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ähmane nägemine, katarakt, võrkkesta kahjustused ja nägemisnärv neuropaatia, millega võib kaasneda latents ravi ajal või pärast ravi                                                  |
| <b><i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                       |
| Sage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Vertiigo                                                                                                                                                                              |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Vestibulaarsed häired, sh tinnitus ja kuulmislangus                                                                                                                                   |
| <b><i>Südame häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                       |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, südame rütmihäired, ekstrasüstoolia, muu mööduv erutusjuhtehäire, AV-blokaad                                                              |
| <b><i>Vaskulaarsed häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Südame-veresoonkonna häired (hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus)                                                                                                                     |
| <b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                       |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Hingeldus, võimaliku allergilise etioloogiaga pneumoniit                                                                                                                              |
| <b><i>Seedetrakti häired</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                       |
| Sage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine                                                                                                                                         |
| Teadmata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Düspepsia                                                                                                                                                                             |

|                                                      |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                     |                                                                                                                        |
| Teadmata                                             | Ravimiga seotud maksa häired asümptomaatiliseist mööduvast transaminaaside aktiivsuse tõusust kuni maksapuudulikkuseni |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |                                                                                                                        |
| Sage                                                 | Sügelus                                                                                                                |
| Teadmata                                             | Lööve, erüteem, urtikaaria, alopeetsia, liighigistamine, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom               |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>               |                                                                                                                        |
| Teadmata                                             | Lihaskõrge, lihasspasmid, lihaskahjustus, liigesvalu                                                                   |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |                                                                                                                        |
| Teadmata                                             | Tursed, rindkerevalu, astenia, halb enesetunne, väsimus, külmavärinad, palavik                                         |

Harva on saadud teateid suitsiidimõtetest. Seos ravimi manustamisega ei ole kindlaks tehtud.

#### **c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus**

##### **Neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed:**

Meflokviini profülaktilise kasutamise korral on kõrvaltoimete profiilile iseloomulik neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete domineerimine (vt lõik 4.4). 2009. aastal avaldatud süstemaatiline ülevaade tuvastas topeltblindi randomiseeritud uuringu, kus osales 976 patsienti (483 patsienti said meflokvini, 493 patsienti said atovakvoni/proguanili) ning kus ravimiga seotud neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed ilmnesid 28,8%-l (139/483) meflokvini saanud ja 14%-l (69/493) atovakvoni/proguanili saanud patsientidest. Ravimiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei ilmnenud kummaski grupis.

##### **Erihoiatused**

Sarnaselt enamikule ravimitele võivad ka Lariami võtmise ajal tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, mille raskusaste võib varieeruda kergekujulisest nahalööbest kuni anafülaksiani.

*In vitro* ega *in vivo* uuringutes pole hemolüüsi teket seoses glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudusega kirjeldatud.

##### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

##### **Mürgistuse sümptomid**

Meflokviini üleannustamisel võivad tekkida lõigus 4.8 kirjeldatud kõrvaltoimed intensiivsemal kujul.

##### **Mürgistuse ravi**

Pärast meflokvini üleannustamist on ravi sümptomaatiline ja toetav. Spetsiifiline antidoot puudub. Võimaluse korral kutsuda esile oksendamine või teostada maoloputus. Ühe tunni jooksul pärast ravimi üleannustamist võib kaaluda aktiveeritud söe suukaudset manustamist, et piirata meflokvini imendumist. Jälgida südame töö näitajaid (võimaluse korral EKG) ja neuropsühhiaatrilist seisundit vähemalt 24 tunni jooksul. Vajadusel osutada sümptomaatilist ja toetavat intensiivravi, seda eelkõige südameveresoontekonna talitluse häirete korral.

Meflokviini ja selle metaboliitide eemaldamine hemodialüüsiga on piiratud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kinoliini derivaadid malaaria raviks ja profülaktikaks, ATC-kood: P01BC02

Meflokviin toimib inimese malaariatekitajate (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* ja *P. ovale*) erütrotsütaarsetesse vormidesse, kuid ei toimi eksoerütrotsütaarsetesse maksa vormidesse. Meflokviin toimib ka teiste malaariaravimite (klorokviin, proguaniil, pürimetamiin ja pürimetamiini/sulfoonamiidi kombinatsioonid) suhtes resistentsetesse malaariatekitajatesse.

#### Kliinilised/efektiivsuse uuringud

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus said mitteimmuunsed reisijad, kes külastasid malaariaendeemilist piirkonda, malaaria profülaktikaks meflokviini (483 uuritavat) ja atovakvooni-proguaniili (493 uuritavat). Profülaktika efektiivsust hinnati teisese tulemusnäitajana. Reisi keskmine kestus oli u 2,5 nädalat ja 79% uuritavatest reisis Aafrikasse. 1013 uuritavat randomiseeriti uuringu alguses saama meflokviini (n=505) või atovakvooni-proguaniili (n=508). 37 uuritavat katkestas uuringus osalemise erinevatel põhjustel. 976-st uuritavast, kes said  $\geq 1$  uuringuravimi annuse, osales uuringus kuni lõpuni 966 uuritavat (99%) ning 963 uuritavat lõpetas 60-päevase järelkontrolli perioodi ja nende kohta registreeriti efektiivsuse andmed. Kuigi 10 uuritaval (5 kummaski uuringugrupis) tuvastati *circumsporozoite* antikehad, ei tekkinud ühelgi neist malaariat (minimaalne efektiivsus nii meflokviini kui atovakvooni-proguaniili puhul oli 100%). Üldiselt ei esinenud selles uuringus kinnitatud malaaria juhtusid (maksimaalne efektiivsus nii meflokviini kui atovakvooni-proguaniili puhul oli 100%). Tulemused näitasid, et meflokviin ja atovakvooni-proguaniil on sarnaselt efektiivsed malaaria profülaktikaks mitteimmuunsetel reisijatel (vt tabel 1).

Tabel 1 Minimaalse ja maksimaalse efektiivsuse näitajad malaaria profülaktika korral

| Muutuja                                                           | Uuritavad, kes said     |              |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|
|                                                                   | atovakvooni-proguaniili | meflokviini  |
| Uuritavate arv, kelle kohta saadi 60-päeva efektiivsuse andmed    | 486                     | 477          |
| Uuritavate arv, kellel tekkisid <i>circumsporozoite</i> antikehad | 5                       | 5            |
| Kinnitatud malaariajuhtude arv                                    | 0                       | 0            |
| Minimaalne efektiivsus, % (95% CI) <sup>a</sup>                   | 100 (48-100)            | 100 (48-100) |
| Maksimaalne efektiivsus, % (95% CI) <sup>b</sup>                  | 100 (99-100)            | 100 (99-100) |

a Minimaalne efektiivsus =  $100 \times [1 - (\text{kinnitatud malaariajuhtude arv} / \text{antikehadega uuritavate arv})]$

b Maksimaalne efektiivsus =  $100 \times [1 - (\text{kinnitatud malaariajuhtude arv} / \text{uuritavate arv, kelle kohta saadi 60-päeva efektiivsuse andmed})]$

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Maksimaalne meflokviini plasmakontsentratsioon saavutatakse Lariami ühekordse suukaudse annuse manustamise järgselt 6...24 tunni jooksul (keskmiselt 17 tundi). Üks kord nädalas 250 mg meflokviini manustamisel saavutati maksimaalne püsikontsentratsioon 1000...2000 µg/l 7...10 nädalaga.

#### Jaotumine

Tervetel täiskasvanutel on jaotusruumala ligikaudu 20 l/kg, mis viitab toimeaine ulatuslikule jaotumisele kudedesse. Meflokviin võib kuhjuda parasiteeritud erütrotsüütidesse, kusjuures erütrotsüütide/plasmakontsentratsiooni vaheline suhe on ligikaudu 2. Plasmavalkudega seondub ligikaudu 98% ravimist. Kliinilise kogemuse põhjal on meflokviini minimaalne inhibeeriv plasmakontsentratsioon 600 µg/l.

Meflokviin läbib platsentat. Rinnapiima imendub vaid väike kogus toimeainet (vt lõik 4.6 Rasedus ja imetamine).

### Metabolism

Meflokviin metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 süsteemi kaudu. *In vitro* ja *in vivo* uuringute alusel on põhiliseks metabolismis osalevaks isoensüümiks CYP3A4. Inimesel on kindlaks tehtud kaks meflokviini metaboliiti. Põhimetaboliit, 2,8-bis-trifluorometüül-4-kinoliini karboksüülhape, ei toimi *P. falciparum*'isse. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringus oli karboksüülhappe metaboliit plasmast määratav 2...4 tundi pärast ühekordse annuse suukaudset manustamist. Meflokviiniga võrreldes 50% kõrgemad maksimaalsed plasmakontsentratsiooni väärtused saavutati 2 nädalaga. Põhimetaboliit ja meflokviin eliminatsiooni kiirus on sarnane. Põhimetaboliidi kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) oli meflokviini *AUC*-ga võrreldes 3...5 korda suurem. Teist metaboliiti (alkohoolne) esines vaid minimaalsetes kogustes.

### Eritumine

Täiskasvanutel on meflokviini eliminatsiooni poolväärtusaeg 2...4 nädalat, keskmiselt 3 nädalat. Põhiliselt maksa kaudu toimuv üldkliirens on 30 ml/min. Meflokviin eritub peamiselt sapi ja väljaheitega. Vabatahtlikel eritus uriiniga muutumatul kujul meflokviini ja tema metaboliite vastavalt ligikaudu 9% ja 4% annusest. Teiste metaboliitide kontsentratsioonid ei olnud uriinis määratavad.

### Farmakokineetika erijuhtudel

Lastel ega eakatel ei ole täheldatud vanusega seotud meflokviini farmakokineetikas muutusi. Seetõttu kasutatakse lastel täiskasvanute annuseid.

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole farmakokineetilisi uuringuid läbiviidud, kuna neerude kaudu eritub ravimist vaid väike osa. Hemodialüüsi teel ei ole meflokviin ja selle metaboliidid olulisel määral eemaldatavad. Dialüüsihaigetele ei ole ettenähtud spetsiaalset kemoprofülaktiliste annuste kohandamist, et saavutada tervete isikutega sarnased plasmakontsentratsioonid (kahel patsiendil läbiviidud uuringu tulemused).

Rasedus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral meflokviini farmakokineetikat.

Meflokviini farmakokineetika võib malaaria ägedas faasis muutuda.

Erinevate etniliste gruppide vahel on täheldatud farmakokineetilisi erinevusi. Võrreldes erinevustega peremeesorganismi immuunstaatuses ja parasiidi enda tundlikkuses meflokviini suhtes on need vähese tähtsusega.

Pikaajalise profülaktika ajal jääb meflokviini poolväärtusaeg muutumatuks.

### Biosaadavus

250 mg toimeaine sisaldusega tableti biosaadavus võrreldes suukaudse lahusega oli  $87 \pm 11\%$  (75...104%). Toidu olemasolu maos kiirendab märkimisväärselt toimeaine imendumist ja ulatust, suurendades biosaadavust ligikaudu 40%.

Meflokviini absoluutset biosaadavust suu kaudu manustamisel pole kindlaks tehtud, kuna veenisiseselt manustatavad ravimvormid puuduvad.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Äge toksilisus*

Meflokviini LD<sub>50</sub> oli suukaudse manustamise järel vahemikus 275 mg/kg (merisigadel) ja 1320 mg/kg (emashiirtel). Koertel ei tekkinud üksikannusena kuni 420 mg/kg manustamisel kõrvaltoimeid.

### *Krooniline toksilisus*

Kahe aasta jooksul hiirtel läbiviidud kroonilise toksilisuse uuringutes ei kirjeldatud kõrvaltoimete teket annuste 5 või 12,5 mg juures. Annuse 30 mg/kg manustamisel vähenes mõnevõrra isasloomade kehakaal ja suurenes surmajuhtude arv emasloomade seas.

Meflokviini pika poolväärtusaja tõttu põhjustab ravimi pikaajaline kõrgetes annustes igapäevane manustamine rottidel ja koertel ravimi kuhjumist ja sellest tingitud toksiliste toimetena maksa ja lümfaatilise koe kahjustumist. Reesusahvidel läbiviidud uuringutes sarnaseid toimeid ei täheldatud. Rottide ega hiirtega läbiviidud uuringutes ei ole kartsinogeenset toimet täheldatud.

### *Reproduktsioonitoksilisus*

Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati rottidel ja hiirtel väärarengute teket ning rottidel, hiirtel ja küülikutel embrüoletaalset toimet, kui mefloквиini manustati tiinuse varajases staadiumis emale toksilistes kogustes. Isasrottidel kirjeldati toksilise annuse manustamisel pöördumatut viljakuse langust. Mefloквиini ulatusliku kasutamiskogemuse põhjal raseduse teises ja kolmandas trimestris inimesel pole kahjulikke mõjusid lootele kirjeldatud. Kogemused raseduse esimesel trimestril on ebapiisavad. Embrüotoksilist toimet pole kirjeldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalne tselluloos, laktoosmonohüdraat, krospovidoon, maisitärklis, ammooniumkaltsiumalginaat, talk, magneesiumstearaat, poloksameer 3800.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Mitte kasutada pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida niiskuse eest kaitstult.

Hoida tablette blisterpakendis.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumblister, 8 tabletti pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

*Kasutamata/kõlblikkusaja ületanud ravimite hävitamine*

Ravimite sattumine keskkonda peab olema viidud miinimumini. Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Eesti OÜ  
Lõdtsa 2  
11415 Tallinn, Eesti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

445004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

28.04.2004/31.03.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014