

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lariam 250 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder meflokinhydroklorid tilsvarende meflokin 250 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Tablettene har delekors

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av malaria forårsaket av mistenkt eller stadfestet klorokinresistent *P. falciparum*. Kjemoprophylakse for pasienter som er utsatt for en betydelig risiko for å bli syke av klorokinresistent *P. falciparum*. Egenbehandling hos pasienter som ikke tar meflokin som kjemoprophylakse og som kan få problemer med raskt å komme seg under adekvat medisinsk behandling.

Parasittens sensitivitet ovenfor behandling kan variere geografisk og over tid. Det er derfor anbefalt at behandlingen følger nasjonale og internasjonale retningslinjer.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tablettene bør tas med mat og rikelig væske. Tablettene bør fortrinnsvis svelges hele, da meflokin har en bitter og svakt brennende smak. Tablettene kan knuses og blandes i litt vann eller annet drikke til små barn eller andre med svelgeproblemer.

*Kurativ behandling:* Anbefalt total dose er 20-25 mg/kg (max 1500 mg). Den totale dosen kan deles i 2-3 doser (se tabell), tatt med 6-8 timers mellomrom for å begrense forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger.

| Kroppsvekt (kg) | Total dose (antall tabletter) | Doseringsfordeling |
|-----------------|-------------------------------|--------------------|
| 5 - 10          | ½ - 1                         |                    |
| > 10 - 20       | 1 - 2                         |                    |
| >20 - 30        | 2 - 3                         | 2+1                |
| > 30 - 45       | 3 - 4                         | 2+2                |
| > 45 - 60       | 5                             | 3+2                |
| > 60            | 6                             | 3+2+1              |

Erfaring med behandling av barn under 3 måneder eller vekt under 5 kg er begrenset (se pkt. 4.4).

Hvis pasienten kaster opp innen 30 minutter etter inntak av dosen, tas ytterligere en full dose (max 1500 mg). Hvis pasienten kaster opp mellom 30-60 minutter etter dosering, tas halve dosen på nytt.

Dersom en klinisk forbedring ikke oppnås 48-72 timer etter fullført behandling med meflokin, skal alternativ behandling gis. Ved svikt i kjemoprofylakse med meflokin, bør legen vurdere nøyte hvilken antimalariabehandling som skal benyttes. Vedrørende bruk av halofantrin, se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5. Pasienter skal gjøres oppmerksomme på at selv etter effektiv antimalariabehandling kan det oppstå nytt utbrudd.

Meflokin kan forskrives som egenbehandling når umiddelbart medisinsk tilsyn ikke er tilgjengelig. Egenbehandling bør startes med en dose på ca. 15 mg/kg; for pasienter med vekt over 45 kg, bør startdosen derfor være 3 tabletter Lariam. Hvis det ikke er mulig å få legetilsyn innen 24 timer, og ingen alvorlige bivirkninger oppstår, kan pasienten 6-8 timer senere ta andre del av den terapeutiske dosen (2 tabletter for pasienter med vekt over 45 kg). Pasienter med vekt over 60 kg bør ta ytterligere en tablett 6-8 timer etter den andre dosen (se doseanbefalinger for kurativ behandling ovenfor). Pasienten bør anbefales å konsultere lege ved første anledning, selv om han føler seg helt restituert.

*Kjemoprofylaktisk behandling:* Anbefalt kjemoprofylaktisk dose er ca. 5 mg/kg en gang i uken (max 250 mg). For å sikre at administrasjon av meflokin er godt tolerert før ankomst i endemisk område anbefales det å starte kjemoprofylakse med meflokin 10 dager før avreise (dvs. første inntak 10 dager før avreise og andre inntak 3 dager før avreise). Påfølgende doser skal tas en gang per uke (på fast dag). Etter utreise fra risikoområdet tas den ukentlige dosen i ytterligere 4 uker.

| Kroppsvekt (kg) | Dose (antall tabletter) |
|-----------------|-------------------------|
| 5 - 20          | 1/4                     |
| > 20 - 30       | 1/2                     |
| > 30 - 45       | 3/4                     |
| > 45            | 1                       |

Profylaktisk behandling til barn < 5 kg eller 3 måneder anbefales ikke (Se pkt. 4.4). Dosen til barn har blitt ekstrapolert fra anbefalt voksen dose.

#### Spesielle doseringsinstruksjoner:

For personer som reiser i "siste øyeblikk" til høyrisikoområder, og hvor start av kjemoprofylakse minst en uke før ankomst til malariainfiserende områder ikke er mulig, anbefales følgende: En "loading dose" gis, bestående av den ukentlige dosen administrert daglig i 3 påfølgende dager, deretter etterfulgt av standard ukentlig dosering:

dag 1 1.dose  
dag 2 2. dose  
dag 3 3. dose  
deretter standard ukentlig dose

Bruk av "loading dose" kan være assosiert med økt forekomst av bivirkninger.

I enkelte tilfeller, f.eks. ved samtidig bruk av andre legemidler, kan det være ønskelig å starte profylaktisk behandling 2-3 uker før utreise, for å sikre tolerabilitet.

Dersom kjemoprofylakse med meflokin mislykkes, bør legen nøye vurdere hvilke antimalariamiddel som skal brukes for behandling. Vedrørende bruk av halofantrin, se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5.

Meflokin er indisert for behandling av ukomplisert malaria forårsaket av *P. falciparum*. Det er vanlig praksis med kombinasjonsbehandling ved malaria forårsaket av *P. falciparum*.

Ettersom følsomheten overfor parasitter kan variere geografisk og over tid, er det anbefalt at behandlingen veiledes av nasjonale og internasjonale retningslinjer.

Artemisinbasert kombinasjonsbehandling (ACT) er anbefalt til behandling av ukomplisert malaria forårsaket av *P. falciparum*, uavhengig av region. Meflokin inngår som et anbefalt legemiddel i denne kombinasjonsbehandlingen. ACT bør inkludere minst 3 dagers behandling med et artemisinin derivat.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor meflokin eller lignende substanser (f.eks. kinin, kinidin), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjemoprofylakse hos pasienter med aktiv depresjon, depresjon i anamnesen, generalisert angstlidelse, psykose, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvskadende adferd, schizofreni eller andre psykiske lidelser eller kramper i anamnesen av en eller annen årsak (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk med halofantrin. På grunn av risiko for en potensiell fatal forlengelse av QTc-intervallet, må ikke halofantrin brukes under kjemoprofylakse eller ved behandling av malaria med meflokin, eller i løpet av de 15 ukene etter siste dose meflokin (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Pasienter som tidligere har hatt Blackwater fever, en komplikasjon av falciparum-malaria med massiv intravaskulær hemolyse som medfører hemoglobinuri.
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

*Nevropsykiatriske bivirkninger:*

Meflokin kan utløse psykiatriske symptomer slik som angstlidelser, paranoia, depresjon, hallusinasjoner og psykose. Psykiatriske symptomer slik som søvnløshet, unormale drømmer/mareritt, akutt angst, depresjon, rastløshet eller forvirring kan være forløpere for mer alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8). Tilfeller av selvmord, selvmordstanker og selvskadende adferd slik som selvmordsforsøk (se pkt. 4.8) er rapportert.

Pasienter som bruker meflokin som malariakjemoprofylakse bør informeres om at hvis slike reaksjoner eller endringer i mental status oppstår under meflokinbruk, skal meflokin seponeres og lege oppsøkes umiddelbart slik at meflokin kan erstattes med annen forebyggende malariabehandling.

Bivirkninger kan også oppstå etter seponering av legemidlet. Hos et lite antall pasienter er det rapportert at nevropsykiatriske reaksjoner (f.eks. depresjon, svimmelhet eller vertigo og tap av balanse) kan vedvare i flere måneder eller lengre, selv etter seponering av legemidlet. For å redusere risiko for bivirkninger skal meflokin ikke brukes som kjemoprofylakse hos pasienter som har eller har hatt psykiatriske forstyrrelser i anamnesen slik som depresjon, angstlidelser, schizofreni eller andre psykiske lidelser (se pkt. 4.3).

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner som kan oppstå varierer fra milde hudreaksjoner til anafylaksi (se pkt. 4.8).

#### *Hjertetoksisitet*

Forsiktighet bør utvises ved sykdommer gjeldende hjertets ledeevne. Samtidig administrering av meflokin og andre lignende substanser (f.eks. kinin, kinidin og klorokin) kan forårsake elektrokardiografiske abnormiteter.

Pasienter skal rådes til å kontakte lege dersom det oppstår tegn på arytmier eller palpitasjoner under kjemoprofylakse med meflokin. Disse symptomene kan i sjeldne tilfeller ledsage alvorlige hjertebivirkninger (se også pkt. 4.3 og 4.5).

#### *Epilepsi*

Meflokin kan øke risikoen for kramper hos epileptikere og bør kun brukes som kurativ behandling og kun når tungtveiende medisinske grunner er tilstede (se også pkt. 4.3 og 4.5).

#### *Nevropati*

Det er rapportert tilfeller av polynevropati (basert på nevrologiske symptomer som smerter, brennende følelse, sensoriske forstyrrelser eller muskelsvakhet, alene eller i kombinasjon) hos pasienter som bruker meflokin.

For å unngå utvikling av en irreversibel tilstand skal meflokin seponeres hos pasienter som opplever symptomer på nevropati, inkludert smerte, brennende eller stikkende følelse, nummenhet og/eller svakhet (se pkt. 4.8).

#### *Øyesykdommer*

Enhver pasient som opplever synsforstyrrelser skal henvises til lege, da visse tilstander (slik som sykdommer i retina eller optisk nevropati) kan kreve seponering av meflokin.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan eliminasjon av meflokin være forlenget, noe som kan føre til høyere plasmanivåer og større risiko for bivirkninger.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Meflokin skal administreres med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av begrenset dokumentasjon.

#### *Pneumonitt*

Pneumonitt med mulig allergisk årsak er rapportert hos pasienter som bruker meflokin (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler tegn på dyspné, tørrhoste eller feber osv. mens de bruker meflokin bør rådes til å kontakte lege for å gjennomgå medisinsk undersøkelse.

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Det er rapportert tilfeller av agranulocytose og aplastisk anemi under meflokinbehandling (se pkt. 4.8).

#### *Langtidsbruk*

I kliniske studier ble legemidlet administrert i opptil ett år. Dersom legemidlet skal administreres i en lengre periode, skal det utføres periodevise evalueringer som inkluderer leverfunksjonstester og øyeundersøkelser.

#### *Galaktoseintoleranse*

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktase mangel (en spesiell form for hereditær laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke bruke dette legemidlet.

#### *Geografisk legemiddelresistens*

Det finnes geografiske legemiddelresistensmønster for *P. falciparum* og foretrukket valg av malariakjemoprofylakse kan være forskjellig fra et område til et annet. Det er rapportert tilfeller av resistens overfor meflokin, hovedsakelig i områder med multi-legemiddelresistens i Sørøst Asia. Kryssresistens mellom meflokin og halofantrin, og kryssresistens mellom meflokin og kinin er observert i enkelte regioner. Nasjonalt folkehelseinstitutt bør kontaktes for å innhente gjeldende råd om geografiske resistensmønster.

#### *Hypoglykemi*

Mulig hypoglykemi hos pasienter med medfødt hypoglykemisk hyperinsulinisme skal tas i betraktning ved forskrivning av Lariam.

#### *Pediatrisk populasjon*

Erfaring med behandling med meflokin er begrenset hos spebarn under 3 mnd eller med vekt lavere enn 5 kg.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### *Halofantrin – QTc forlengelse*

På grunn av risiko for potensiell fatal forlengelse av QTc-intervallet må ikke halofantrin brukes under kjemoprofylakse eller ved behandling av malaria med meflokin eller i løpet av 15 uker etter siste meflokindose (se pkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke sett klinisk signifikant QTc forlengelse med meflokin alene.

#### *Andre legemidler som forlenger QTc intervallet*

Samtidig bruk av meflokin og andre lignende substanser (f.eks. kinin, kinidin og klorokin) kan forårsake elektrokardiografiske abnormiteter.

Ketokonazol kan ved samtidig bruk øke plasmakonsentrasjon og eliminasjonshalveringstid av meflokin. Risiko for QTc forlengelse forventes dersom ketokonazol brukes under kjemoprofylakse/behandling med meflokin eller i løpet av 15 uker etter siste meflokindose (se pkt. 4.5 og 5.2).

Samtidig administrering av andre legemidler som er kjent for å endre hjertets ledningsevne (f.eks. antiarytmika eller betablokkere, kalsiumkanalblokkere, antihistaminer eller H1-blokkere, trisykliske antidepressiva og fenotiazider) kan også bidra til forlengelse av QTc intervallet.

#### *Antikonvulsiva og legemidler som senker epileptogen terskel*

Meflokin kan redusere plasmakonsentrasjon av antikonvulsiva (f.eks. valproatsyre, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) og dermed redusere anfallskontroll ved samtidig bruk. Plasmakonsentrasjonen til disse antikonvulsiva bør overvåkes dersom meflokin brukes samtidig og dosejustering bør vurderes.

Samtidig bruk av meflokin og legemidler som er kjent for å senke epileptogen terskel (antidepressiva slik som trisykliske eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), bupropion, antipsykotika, tramadol, klorokin eller enkelte antibiotika) kan øke risiko for kramper.

#### *Hemmere og induktorer av CYP3A4*

Induktorer (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz) eller hemmere av isoenzymet CYP3A4 kan endre farmakokinetikken/metabolismen av meflokin og føre til økt eller redusert plasmakonsentrasjon av meflokin. De kliniske konsekvensene av disse effektene er ikke kjent og nøye klinisk overvåkning er påkrevd.

#### *Interaksjoner med vaksiner*

Når meflokin tas sammen med levende orale tyfoiddvaksiner kan det ikke utelukkes en svekkelse av immuniseringen. Oral vaksinerings med svekkede levende bakterier skal derfor fullføres minst 3 dager før første dose meflokin.

Ingen andre legemiddelinteraksjoner er kjent. Uansett bør effekten av meflokin undersøkes før avreise for reisende som får samtidig behandling, spesielt de på antikoagulantia eller antidiabetika.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

I dyrestudier har meflokin vært teratogent i mus og rotter og embryotoksisk i kanin, men lang klinisk erfaring har imidlertid ikke vist embryotoksisk eller teratogen effekt ved profylaktisk behandling med Lariam. Derfor:

- på grunn av alvorlighetsgraden av en malariainfeksjon under graviditet, frarådes gravide kvinner eller kvinner som planlegger å bli gravide fra å reise i endemiske områder. Profylaktisk behandling med meflokin kan vurderes uavhengig av trimester, men kun i henhold til godkjent indikasjon.
- bruk av meflokin som kurativ behandling hos gravide kvinner er begrenset til behandling av akutt ukomplisert malaria når kinin er kontraindisert eller ved *Plasmodium falciparum* resistens mot kinin.

Ved ikke planlagt graviditet er imidlertid ikke malariakjemoprofylakse med Lariam betraktet som en indikasjon for svangerskapsavbrudd.

#### Amming

Meflokin utskilles i små mengder i morsmelk. Aktiviteten av meflokin i morsmelk er ukjent. Som et forsiktighetstiltak skal bruk av meflokin til ammende kvinner derfor unngås.

For bruk av meflokin til gravide eller ammende, bør det tas hensyn til gjeldende nasjonale og internasjonale retningslinjer.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det bør utvises forsiktighet med hensyn til aktiviteter som krever årvåkenhet og finmotorikk slik som kjøring, å være pilot i et fly, håndtere maskiner og dykking på store dyp da svimmelhet, vertigo og tap av balanse eller andre lidelser i sentralt eller perifert nervesystem er rapportert under og etter bruk av meflokin. Disse effektene kan oppstå etter at behandlingen er avsluttet. Hos et lite antall pasienter er det rapportert om svimmelhet eller vertigo og tap av balanse i flere måneder eller lengre, selv etter seponering av legemidlet (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ved akutt malaria kan det være vanskelig å skille bivirkningene av meflokin fra symptomene på sykdommen. Ved kjemoprophylakse er sikkerhetsprofilen av meflokin hovedsakelig karakterisert av nevropsykiatriske bivirkninger. Bivirkninger kan også oppstå etter seponering av legemidlet. De mest vanlige bivirkningene av meflokin kjemoprophylakse er kvalme, oppkast og svimmelhet. Kvalme og oppkast er generelt milde bivirkninger som kan avta ved langtidsbruk på tross av økende plasmanivåer av legemidlet. Hos et lite antall pasienter er det rapportert at nevropsykiatriske reaksjoner (f.eks. depresjon, svimmelhet eller vertigo og tap av balanse) kan vedvare i flere måneder eller lengre, selv etter seponering av legemidlet.

### Liste over bivirkninger

I tabellen nedenfor er det presentert en oversikt over bivirkninger, basert på data etter markedsføring og en dobbel-blind randomisert studie som inkluderte 483 pasienter på meflokin (Overbosch et al, 2001). Frekvensene som er angitt i tabellen er basert på den kliniske studien.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved hjelp av følgende konvensjon:<br>svært vanlige ( $\geq 1/10$ ),<br>vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ),<br>mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$ ),<br>sjeldne ( $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$ ),<br>svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ),<br>ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).<br>Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer<sup>c)</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Agranulocytose, aplastisk anaemi, leukopeni, leukocytose, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet<sup>c)</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Overfølsomhet varierende fra milde hudbivirkninger til anafylakse                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nedsatt appetitt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psykiatriske lidelser<sup>a), b), c)</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Unormale drømmer, insomni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vanlige                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Depresjon, angst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvskadende adferd, bipolar lidelse, psykotisk lidelse inkludert f.eks. vrangforestillinger, depersonalisasjon, mani og schizofreni/schizofreniform lidelse, paranoia, panikkanfall, forvirringstilstand, hallusinasjoner, aggresjon, agitasjon, rastløshet, humørsvingninger, oppmerksomhetsforstyrrelser |
| <b>Nevrologiske sykdommer<sup>a), b), c)</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Svimmelhet, hodepine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Encefalopati, paralyse av kraniennerver, kramper, amnesi (varer noen ganger lengre enn 3 måneder), synkope, talevansker, svekket hukommelse,                                                                                                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                                                   |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | balanseforstyrrelser, unormal gange, perifer motorisk nevropati (inkludert parestesier, tremor og ataksi), perifer sensorisk nevropati, søvnighet |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Øyesykdommer <sup>c)</sup></b>                                           |                                                                                                                                   |
| Vanlige                                                                     | Nedsatt syn                                                                                                                       |
| Ikke kjent                                                                  | Katarakt, sykdommer i retina, optisk nevropati som kan oppstå under eller etter behandling, sløret syn                            |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                                          |                                                                                                                                   |
| Vanlige                                                                     | Vertigo                                                                                                                           |
| Ikke kjent                                                                  | Vestibulære sykdommer inkludert tinnitus, delvis døvhets (noen ganger forlenget), nedsatt hørsel, hyperakusi                      |
| <b>Hjertesykdommer <sup>c)</sup></b>                                        |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | AV-blokade, takykardi, palpitasjon, bradykardi, uregelmessig hjerterytme, ekstrasystoler, andre forbigående ledningsforstyrrelser |
| <b>Karsykdommer</b>                                                         |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Hjerte/karsykdommer (hypotensjon, hypertensjon, rødme)                                                                            |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum <sup>c)</sup></b> |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Pneumoni, pneumonitt av mulig allergisk årsak, dyspné                                                                             |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                                          |                                                                                                                                   |
| Vanlige                                                                     | Kvalme, diaré, abdominalsmerter, oppkast                                                                                          |
| Ikke kjent                                                                  | Pankreatitt, dyspepsi                                                                                                             |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier <sup>c)</sup></b>                        |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Leversvikt, hepatitt, gulsott, asymptomatisk forbigående transaminaseøkning (ALAT, ASAT, GGT)                                     |
| <b>Hud og underhudssykdommer</b>                                            |                                                                                                                                   |
| Vanlige                                                                     | Pruritus (kløe)                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, utslett, erytem, urtikaria, alopeci, hyperhidrose                                    |
| <b>Muskel og skjelettlidelser</b>                                           |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Muskelsvakhet, muskelkramper, myalgi, artralgi                                                                                    |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>            |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Ødem, bryst smerter, asteni, malaise, fatigue, frysninger, feber                                                                  |
| <b>Lidelser i nyre og urinveier</b>                                         |                                                                                                                                   |
| Ikke kjent                                                                  | Akutt nyresvikt, nefritt, økt nivå av kreatinin i blod                                                                            |

<sup>a)</sup> Det er av og til rapportert at disse symptomene vedvarer i lang tid etter at meflokin er seponert.

<sup>b)</sup> Se pkt. 4.8 c)

<sup>c)</sup> Se pkt. 4.4

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Nevropsykiatriske bivirkninger*

Dersom det oppstår nevropsykiatriske reaksjoner eller endringer i mental status under meflokinjemoprofylakse skal pasienten rådes til å avslutte meflokinbehandlingen og oppsøke lege umiddelbart slik at meflokin kan erstattes med alternativ malariaprofylakse (se pkt. 4.4).

### *Unormale drømmer/mareritt*

Unormale drømmer og søvnløshet er svært vanlige bivirkninger av meflokin, og betydningen av disse skal derfor tas hensyn til i den totale evalueringen av pasienter som rapporterer reaksjoner eller endringer i sin mentale helse ved bruk av meflokin (se innrammet advarselstekst pkt. 4.4).

### *G6PD mangel og hemolytisk anemi*

Noen legemidler mot malaria kan forårsake hemolytisk anemi hos pasienter med G6PD (glukose-6-fosfat-dehydrogenase) mangel. I *in vitro* og *in vivo* studier med meflokin er det ikke påvist hemolyse forbundet med G6PD mangel.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomer*

I tilfeller med overdose med meflokin, kan symptomene som er nevnt under pkt. 4.8 (Bivirkninger) bli mer uttalte.

### *Behandling*

Det finnes ingen spesifikk antidot. Pasienter bør behandles med symptomatisk og støttende behandling etter meflokin overdose. Det kan vurderes å gi aktivt kull oralt innen en time etter inntak av overdose for å begrense absorpsjon av meflokin. Nevropsykiatrisk status og hjertefunksjonen overvåkes (om mulig med EKG) i minst 24 timer. Symptomatisk og intensiv støttende behandling gis ved behov, spesielt ved hjerte/kar-lidelser. Eliminering av meflokin og dets metabolitter er begrenset ved hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

*Farmakoterapeutisk gruppe:* Antimalariamiddel.

*ATC-kode:* P01B C02

*Virkningsmekanisme:* Virker på de aseksuelle intraerytrocyttære formene av humane malariaparasitter: *Plasmodium palcifarum*, *P. vivax*, *P. malariae* og *P. ovale*.

*Farmakodynamiske effekter:* Meflokin er også effektiv mot malariaparasitter som er resistente overfor andre malariamidler som klorokin, proguanil, pyrimetamin og kombinasjoner inneholdende pyrimetamin.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

**Absorpsjon:** Maks. plasmanivå etter enkeltdose nås innen 6-24 timer (gjennomsnittlig ca. 17 timer). Maks. plasmanivå i mikrogram per liter er om lag ekvivalent med dosen i milligram (f.eks. en enkeltdose på 1000 mg gir maks. konsentrasjon på ca. 1000 mikrog/l).

Biotilgjengeligheten øker ved samtidig inntak av mat.

Ved en dose på 250 mg en gang ukentlig oppnås steady state ved 1-2 µg/ml etter 7-10 uker.

Plasmakonsentrasjoner på ca. 0,6 mikrog/ml antas nødvendig for å oppnå 95 %

kjemoproylaktisk virkning.

Absorpsjon av meflokin kan være ufullstendig i alvorlig syke pasienter, f.eks. pasienter med cerebral malaria.

**Distribusjon:** Hos friske voksne er tilsynelatende distribusjonsvolum 20 l/kg, som indikerer stor grad av vevsdistribusjon. 98 % er bundet til plasmaprotein. Avhengig av grad av parasitemi og varighet av infeksjon kan meflokin akkumulere i erytrocytter til omtrent det dobbelte av plasmakonsentrasjonen. Meflokin passerer placenta.

**Metabolisme:** Meflokin metaboliseres i stor utstrekning i leveren via cytokrom P450 systemet. I henhold til studier *in vitro* og *in vivo* hovedsakelig via CYP3A4. Flere metabolitter. Hovedmetabolitten 2,8-bis (trifluorometyl)-4-kinolinkarboksylsyre er inaktiv i *P. falciparum*. Konsentrasjon av hovedmetabolitten i plasma kan være høyere enn for meflokin.

**Eliminasjon:** Gjennomsnittlig halveringstid er 3 uker. Halveringstiden for meflokin er uendret ved langtidsproylakse. Total clearance, fortrinnsvis hepatisk, er i størrelsesorden 30 ml/min. Meflokin utskilles hovedsaklig i galle og fæces. Hos friske frivillige ble urinkonsentrasjon av uendret meflokin og hovedmetabolitten målt til henholdsvis 9 % og 4 %. Andre metabolitter ble ikke målt i urin. Meflokin og dens hovedmetabolitt blir ikke merkbart fjernet ved hemodialyse. Ingen spesielle kjemoproylaktiske dosejusteringer er indisert for dialysepasienter for å oppnå tilsvarende plasmakonsentrasjoner som hos friske pasienter.

### **Spesielle populasjoner:**

**Barn og eldre:** Ingen relevante alders-relaterte endringer i farmakokinetikken til meflokin er observert. Derfor har dosen til barn blitt ekstrapolert fra den anbefalte voksne dosen.

### **Pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Farmakokinetikkstudier hos pasienter med nyreinsuffisiens er ikke utført da kun en liten fraksjon av legemidlet utskilles renalt.

### **Graviditet**

Graviditet har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til meflokin.

### **Etniske populasjoner**

Farmakokinetiske forskjeller er observert mellom forskjellige etniske populasjoner. I praksis er disse imidlertid av liten betydning sammenliknet med vertens immunstatus og parasittens sensitivitet.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier har vist embryotoksisk og teratogen effekt (se pkt. 4.6).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Poloksamer 3800, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, maisstivelse, krysspovidon, ammoniumkalsiumalginat, talkum, magnesiumstearat.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

8 stk, blisterpakning

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN (MT)**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

7972

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE**

08.04.1994/ 08.04.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

31.10.2018