

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛАРІАМ®
(LARIAM®)

Склад:

діюча речовина: mefloquine

1 таблетка містить мефлохіну 250 мг у вигляді 274,09 мг мефлохіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: поллоксамер 3800; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; кросповідон; кальцію амонію альгінат тальк; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: циліндричні, пласкі з обох сторін таблетки від білого до майже білого кольору.

На таблетці з обох сторін нанесені дві взаємно перпендикулярні риски, що ділять таблетку на чотири частини. З однієї сторони таблетки в трьох частинах гравірування ROCHE, в четвертій частині – шестикутник (гексагон).

Фармакотерапевтична група. Протималярійні засоби. Метанолхіноліни.

Код АТХ P01B C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Ларіам® діє на безстатеві внутрішньоеритроцитарні форми збудників малярії людини *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* і *Plasmodium ovale*.

Препарат Ларіам® також ефективний відносно збудників малярії, стійких до інших протималярійних препаратів, наприклад хлорохіну, прогуанілу, піриметаміну і комбінації піриметаміну із сульфонамідами. Зафіксовано наявність резистентності *P. falciparum* до мефлохіну переважно у регіонах у Південно-Східній Азії, де існує резистентність до багатьох препаратів. У деяких регіонах спостерігалася перехресна резистентність між мефлохіном і галофантрином та мефлохіном і хініном.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Абсолютна біодоступність мефлохіну після прийому внутрішньо не оцінювалася, оскільки внутрішньовенна форма випуску препарату відсутня. Біодоступність таблетованої форми становить понад 85% від такої при прийомі розчину внутрішньо. Вживання їжі суттєво прискорює швидкість і ступінь всмоктування, збільшуючи біодоступність приблизно на 40%. Максимальні концентрації у плазмі досягаються через 6-24 години (у середньому через 17 годин) після разового прийому препарату Ларіам®. Максимальні концентрації у плазмі крові в мкг/л приблизно дорівнюють прийнятій дозі у мг (наприклад, разовий прийом 1000 мг дає максимальну концентрацію близько 1000 мкг/л). Після прийому 250 мг один раз на тиждень рівноважні максимальні плазмові концентрації, що дорівнюють 1000-2000 мкг/л, досягаються через 7-10 тижнів.

Розподіл

Обсяг розподілу мефлохіну у здорових дорослих становить приблизно 20 л/кг, що вказує на проникнення препарату у більшість тканин. Мефлохін накопичується в еритроцитах, всередині яких знаходяться малярійні паразити, в концентраціях, що приблизно вдвічі перевищують плазмові. Зв'язування препарату з білками становить близько 98%. Концентрація мефлохіну в крові, яка становить 620 нг/мл, вважається необхідною для досягнення 95% профілактичної ефективності.

Мефлохін проникає через плаценту. Виведення у грудне молоко мінімальне (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболізм

Два метаболіти мефлохіну були визначені в людському організмі. Основний метаболіт – 2,8-біс-трифторметил-4-хінолінова карбоксикислота, неактивний відносно *P. falciparum*. У дослідженні за участю

здорових добровольців, основний метаболіт виникав у плазмі крові через 2-4 години після разового перорального прийому препарату. Максимальні концентрації метаболіту в плазмі крові на 50% перевищують концентрації мефлохіну і досягаються через 2 тижні. Після цього зниження концентрацій основного метаболіту і мефлохіну в плазмі крові відбувається з однаковою швидкістю. Площа під кривою «концентрація – час» (AUC) основного метаболіту в 3-5 разів перевищує аналогічний показник вихідного препарату. Другий метаболіт, спирт, присутній у дуже малих кількостях.

Мефлохін метаболізується цитохромом P450 3A4 до карбоксимефлохіну та гідроксимефлохіну. Таким чином, очікується, що лікарські засоби, які інгібують або індують цитохром P450, можуть впливати на метаболізм мефлохіну.

У дослідженнях *in vitro* був вивчений ефект мефлохіну на активність цитохрому P450. Значення IC_{50} , визначені для CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 та 3A4/5, були вище 50 мкмоль. Значення IC_{50} 30 ± 3 мкмоль та 38 ± 6 мкмоль були визначені для CYP 2D6 та 2B6 відповідно. При максимальній концентрації мефлохіну у плазмі крові близько 1 мкмоль (максимальна терапевтична концентрація 420 ± 141 нг/мл [$1,1 \pm 0,4$ мкмоль]) пригнічення цих цитохромів є мало ймовірним під час лікування препаратом Ларіам®.

Виведення

У численних дослідженнях за участі здорових дорослих встановлено, що середній період напіввиведення мефлохіну – 3 тижні (від 2 до 4 тижнів). Виводиться переважно з жовчю та калом. Загальний кліренс, основна частина якого припадає на печінковий, дорівнює приблизно 30 мл/хв. У добровольців виведення незміненого мефлохіну та його основного метаболіту з сечею становить близько 9% та 4% відповідно. Інші метаболіти в сечі не виявляються.

Фармакокінетика в особливих випадках.

Діти і хворі літнього віку. Вік не впливає на фармакокінетику мефлохіну. Тому дози для дітей визначають шляхом екстраполяції рекомендованої дози для дорослих.

Фармакокінетичні дослідження у хворих із *зирковою недостатністю* не проводилися, оскільки нирками виводиться дуже мала кількість препарату. У якось вагомих кількостях мефлохін та його основний метаболіт за допомогою гемодіалізу не виводяться. Корекція дози для хворих, які перебувають на гемодіалізі, не потрібна, оскільки плазмові концентрації у таких хворих подібні до тих, що досягаються у здорових осіб.

Вагітність не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику мефлохіну.

Фармакокінетика мефлохіну може змінюватися при *жострій малярії*.

Раса. Клінічне значення фармакокінетичних розходжень незначне у порівнянні з імунним статусом інфікованого пацієнта та чутливістю збудника.

Протягом довготривалої профілактики елімінаційний період напіввиведення мефлохіну не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування неускладненої малярії, спричиненої штамами *P. falciparum*, стійкими до інших протималярійних препаратів; *P. vivax* та малярії змішаної етіології. Існує сучасна клінічна практика лікування малярії, спричиненої *P. falciparum*, із застосуванням комбінованої терапії.

Профілактика малярії рекомендується особам, що від'їжджають у небезпечні щодо малярії регіони, особливо регіони з високим ризиком інфікування штамами *P. falciparum*, стійкими до інших протималярійних препаратів.

Невідкладна терапія (самодопомога): самостійно приймати як невідкладну терапію при підозрі на малярію, якщо звернутися за терміною (протягом 24 годин) медичною допомогою немає можливості, або при відсутності препарату у даній місцевості.

Необхідно приділяти увагу офіційним рекомендаціям з лікування та існуючій інформації щодо резистентності збудників у географічних регіонах.

Протипоказання.

Гіперчутливість до мефлохіну, будь-яких компонентів препарату або близьких до нього препаратів (хініну, хінідину).

Гостра депресія або депресія у недавньому минулому, генералізовані тривожні стани, психозисуїцидальні думки, спроби самогубства, поведінка, що загрожує власній безпеці пацієнташизофренія, інші тяжкі психічні захворювання, судоми в анамнезі є протипоказанням для застосування препарату Ларіам® з метою профілактики.

Комбіноване застосування з галофантрином, призначення галофантрину після лікування мефлохіном через можливу летальну пролонгацію інтервалуQT. Відсутні дані про застосування препарату Ларіам® після галофантрину.

Властивість зв'язувати ферменти може знижувати рівні мефлохіну у плазмі крові, що призводить до зменшення ефекту препарату Ларіам®. Тому одночасне застосування з екстрактами зв'язує протипоказано.

Одночасне застосування мефлохіну з рифампіцином необхідно обмежити невідкладними станами, тому що одночасне застосування рифампіцину та препарату Ларіам® призводить до зниження ефекту останнього.

Тяжка печінкова недостатність.

Малярійна гемоглобінурія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мефлохін значною мірою метаболізується в печінці. Дослідження *in vitro* гепатоцитів та мікросом людини показали, що CYP3A4 є основною ізоформою, залученою у метаболізм де основними метаболітами мефлохіну є карбоксимефлохін і гідроксимефлохін. Фракційний метаболізм мефлохіну за допомогою CYP3A4 призводить до численних взаємодій з іншими лікарськими засобами, що впливають на метаболізм мефлохіну та метаболізм ліків, що застосовуються одночасно з мефлохіном. Субстрат CYP3A4 часто є також субстратами P-глікопротеїну.

Одночасний прийом препарату Ларіам® та інших хімічно близьких сполук (хініну, хінідину і хлорохіну) може спричинити зміни ЕКГ і збільшити ризик судом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування галофантрину разом з препаратом Ларіам® для профілактики чи лікування малярії або протягом 15 тижнів після застосування його останньої дози призводить до істотного подовження інтервалу QTc (див. розділ «Особливості застосування»). Також є ризик подовження інтервалу QTc при призначенні мефлохіну для профілактики чи лікування малярії разом з кетоконазолом або протягом 15 тижнів після застосування останньої дози препарату Ларіам® через збільшення плазмових концентрацій та періоду напіввиведення останнього при його одночасному застосуванні з кетоконазолом (див. розділ «Особливості застосування»). При терапії лише мефлохіном клінічно значущого подовження QTc не спостерігається. Одночасний прийом інших препаратів, що впливають на серцеву провідність (антиаритмічних засобів, бета-блокаторів, антагоністів кальцію, антигістамінних засобів, зокрема Н1-гістамінових блокаторів, трициклічних антидепресантів і фенотіазинів), теоретично також може відігравати роль у подовженні інтервалу QTc. Немає даних, чи впливає одночасний прийом мефлохіну і вказаних засобів на серцеву функцію.

Препарат Ларіам® може зменшувати ефективність одночасно застосованих протисудомних препаратів (вальпроєвої кислоти, карбамазепіну, фенобарбіталу або фенітоїну), знижуючи їх концентрацію у плазмі крові. У деяких випадках може потребуватися корегування дози протисудомних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарат Ларіам® може знижувати імуногенність пероральних живих черевнотифозних вакцин при одночасному прийомі, тому вакцинацію живими ослабленими вакцинами потрібно завершити не менше ніж за 3 дні до першого прийому препарату Ларіам®.

У дослідженнях взаємодії у здорових добровольців при одночасному призначенні препарату Ларіам® (разова пероральна доза 500 мг) і кетоконазолу (добова доза 400 мг протягом 10 днів) спостерігалось збільшення максимального рівня мефлохіну у плазмі крові з $345,1 \pm 43,2$ нг/мл до $567,7 \pm 88,7$ нг/мл. При одночасному призначенні препарату Ларіам® (разова пероральна доза 500 мг) і рифампіцину (добова доза 600 мг протягом 7 днів) також спостерігалось зменшення максимального рівня мефлохіну у плазмі крові у здорових добровольців з $855,6 \pm 168$ нг/мл до $695,7 \pm 56,6$ нг/мл.

При одночасному призначенні препарату Ларіам® 250 мг щоденно і щотижнево та ритонавіру 400 мг щоденно (протягом 6 днів) у здорових добровольців спостерігалось зниження концентрації ритонавіру у плазмі крові більше ніж на 30% порівняно з лікуванням без препарату Ларіам®. Навпаки, призначення ритонавіру мало незначний вплив на концентрацію препарату Ларіам® в плазмі крові.

Два феномени можливі внаслідок інгібування або індукції метаболізму ферментів цитохрому P450 3A4. Мефлохін незначним чином пригнічує ферментну активність CYP2D6 та CYP2B6 ($IC_{50} > 30$ мкмоль) *in vitro*, але не пригнічує CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 або CYP3A4/5 у мікосомах печінки людини. Інгібіція ізоензиму CYP3A4 може впливати на фармакокінетику або метаболізм мефлохіну, що призводить до підвищення концентрацій мефлохіну у плазмі крові та зростання ризику побічних реакцій. Малоймовірно, що пригнічувальний ефект терапевтичних доз препарату Ларіам® на ферменти цитохрому P450 має клінічне значення. Однак ці ефекти слід враховувати при призначенні високих доз препарату Ларіам® або комбінації з потужними інгібіторами CYP450. Тому слід з обережністю застосовувати мефлохін одночасно з інгібіторами CYP3A4. Подібним чином, індуктори ізоензимів CYP3A4 можуть змінювати фармакокінетику/метаболізм мефлохіну, що призведе до зменшення концентрації мефлохіну у плазмі крові. Дослідження *in vitro* показали, що мефлохін є субстратом чи інгібітором P-глікопротеїну. У зв'язку з цим можуть виникати взаємодії з лікарськими засобами, які є субстратами чи модифікують експресію даного переносника. Клінічне значення цих взаємодій на даний час невідоме. Інші лікарські взаємодії препарату Ларіам® невідомі. Проте особи, які від'їжджають в ендемічний регіон і отримують інші препарати, зокрема антикоагулянти або протидіабетичні засоби, перед від'їздом повинні пройти медичний огляд.

Особливості застосування.

Як і при застосуванні більшості інших лікарських засобів, реакції гіперчутливості від шкірного висипу легкого ступеня тяжкості до анафілаксії не можуть бути прогнозовані.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність припинити лікування і звернутися до лікаря при виникненні висипань. Враховуючи дуже тривалий період напіввиведення мефлохіну у такому випадку важливо припинити лікування якомога раніше.

Препарат Ларіам® збільшує ризик судом у хворих на епілепсію. Отже, таким пацієнтам препарат можна призначати тільки з метою радикального лікування при наявності абсолютних показань до його застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У хворих із порушенням функції печінки виведення мефлохіну може сповільнюватися, внаслідок чого концентрація препарату в плазмі крові підвищується, а також підвищується ризик побічних реакцій. Мефлохін може спричиняти виникнення побічних дій з боку психіки, таких як тривожність, параноя, депресія, галюцинації, психотична поведінка. Нечасто ці симптоми зберігалися довго після припинення лікування мефлохіном. Були зафіксовані окремі випадки суїцидальних думок і суїциду, хоча зв'язок із застосуванням препарату не був доведений. Для того, щоб мінімізувати виникнення цих побічних явищ, мефлохін не слід застосовувати для профілактики пацієнтам з гострою депресією, депресією в анамнезі або пацієнтам з генералізованими тривожними розладами, психозом, шизофренією, іншими тяжкими психічними захворюваннями.

При застосуванні мефлохіну з метою профілактики профіль безпеки препарату Ларіам® характеризується переважанням нейропсихічних побічних реакцій. При розвитку тривожності, депресії, занепокоєння або порушення свідомості, які можуть бути продромальними симптомами розвитку більш серйозного явища, при профілактичному застосуванні препарату Ларіам®, його необхідно відмінити та призначити альтернативний профілактичний засіб. У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення мефлохіну побічні реакції можуть виникати або зберігатися навіть протягом кількох тижнів після припинення застосування препарату. У невеликої кількості пацієнтів деякі нейропсихічні побічні явища (наприклад, депресія, запаморочення або вертиго і втрата рівноваги) можуть спостерігатися протягом декількох місяців або довше після припинення застосування препарату.

Очні захворювання, включаючи оптичну нейропатію та порушення сітківки, можуть виникати під час лікування мефлохіном. Будь-якому пацієнту із порушенням зору слід звернутися до лікаря-куратора, оскільки деякі фактори можуть вимагати припинення лікування препаратом Ларіам®.

Надходили повідомлення щодо випадків сенсорної та моторної нейропатії. Для того щоб уникнути необоротних наслідків, слід припинити лікування препаратом Ларіам®, якщо симптоми нейропатії виникають у вигляді пекучого болю, дизестезії, гіпестезії та/або м'язової слабкості метою запобігання незворотних пошкоджень.

Досвід застосування препарату Ларіам® немовлятам віком менше 3 місяців або з масою тіла менше 5 кг обмежений.

Через ризик подовження інтервалу QTc, що потенційно загрожує життю, разом з препаратом Ларіам® для профілактики чи лікування малярії або протягом 15 тижнів після застосування його останньої дози не можна призначати галофантрин (див. розділ «Фармакокінетика. Виведення»). Також є ризик подовження інтервалу QTc при призначенні мефлохіну для профілактики чи лікування малярії разом з кетоконазолом або протягом 15 тижнів після застосування останньої дози мефлохіну через збільшення плазмових концентрацій та періоду напіввиведення останнього при його одночасному застосуванні з кетоконазолом (див. розділи «Фармакокінетика. Виведення» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Відомо про існування резистентності *P. falciparum* до протималярійних засобів залежно від географічного регіону, отже, препарат вибору для профілактики малярії може відрізнятися залежно від географічного регіону. Зафіксовано наявність резистентності *P. falciparum* до мефлохіну переважно у регіонах у Південно-Східній Азії, де існує резистентність до багатьох препаратів. У деяких регіонах спостерігалася перехресна резистентність між мефлохіном і галофантрином та мефлохіном і хініном.

З приводу варіантів географічної резистентності необхідно консультиватися з компетентними національними експертними центрами.

Під час лікування препаратом Ларіам® зафіксовані випадки агранулоцитозу і апластичної анемії (див. розділ «Побічні реакції»).

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: н а дх о д ж е н н я л і к а р с ь к о г о з а с о б у у з о в н і ш н ь о с е р е д о в и щ е н о б х і д н о з в е с т и д о м і н і м у м у . Л і к а р с ь к и й з а с і б н е с л і д в и к и д а т и у с т і ч н і в о д и і п о б у т о в і в і д х о д и . Д л я у т и л і з а ц і ї н о б х і д н о в и к о р и с т о в у в а т и т а к з в а н у «с и с т е м у з б о р у в і д х о д і в» п р и н а я в н о с т і т а к о ї .

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

При призначенні мефлохіну в дозах, які в 5-20 раз перевищують терапевтичні дози для людини, препарат чинив тератогенну дію у мишей та пацюків та ембріотоксичну дію у кролів. Протодосвід клінічного застосування препарату Ларіам® не виявив ніяких ембріотоксичних або тератогенних ефектів, хоча контрольовані клінічні дослідження відсутні. Тому препарат Ларіам® призначають протягом вагітності тільки за абсолютної необхідності. Жінкам репродуктивного віку слід призначати лікування лише за умови застосування надійних методів контрацепції протягом усього часу профілактики малярії препаратом Ларіам® та протягом 3 місяців після прийому останньої дози. Однак при виникненні вагітності на тлі хіміопротифілактики малярії препаратом Ларіам® показань до її переривання немає.

Годування груддю

Мефлохін проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Оскільки його ефекти у такому випадку невідомі, жінки не повинні годувати груддю під час застосування препарату Ларіам®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У період лікування особам, які відчують запаморочення, втрату рівноваги або інші розлади з боку центральної чи периферичної нервової системи, слід бути особливо обережними під час керування автотранспортом, пілотування літаків, роботи з механізмами, дайвінгу та іншої діяльності, що вимагає підвищеної концентрації уваги та швидкої психомоторної реакції.

У поодиноких випадках запаморочення чи вертиго та втрата рівноваги може спостерігатися протягом кількох місяців після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньо, таблетки слід ковтати цілими, після прийому їжі, запиваючи великою кількістю води (не менше 200 мл). Мефлохін має гіркий і злегка пекучий смак. Для дітей або осіб, які не можуть проковтнути таблетку цілою, її можна подрібнити і розчинити в невеликій кількості води, молока або іншого напою. Попередньо таблетки не слід виймати з блістера та тримати певний час без блістера, оскільки вони чутливі до вологи.

Профілактика

Рекомендована профілактична доза препарату Ларіам® становить близько 5 мг/кг/тиждень. Дорослим та дітям з масою тіла понад 45 кг – 5 мг/кг (250 мг, 1 таблетка препарату Ларіам®) 1 раз на тиждень. Дорослим та дітям з масою тіла 30-45 кг призначають $\frac{3}{4}$ таблетки 1 раз на тиждень, 20-30 кг – $\frac{1}{2}$ таблетки, 10-20 кг – $\frac{1}{4}$ таблетки, 5-10 кг – $\frac{1}{8}$ таблетки (приблизний розрахунок - 5 мг/кг). Точну дозу для дітей з масою тіла менше 10 кг рекомендується готувати та призначати тільки лікарем в умовах медичного закладу). Щотижневі дози препарату Ларіам® слід приймати регулярно та завжди в той самий день тижня, переважно після їди. Перший раз препарат слід прийняти не менше ніж за тиждень до прибуття в ендемічний щодо малярії регіон.

Досвід застосування препарату Ларіам® новонародженим віком до 3 місяців або з масою тіла менше ніж 5 кг обмежений. У таких випадках дозу для дітей визначають шляхом екстраполяції рекомендованої дози для дорослих (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дозування в особливих випадках

У випадку, коли про подорож у регіони з високим ризиком інфекції не було відомо заздалегідь і профілактика за тиждень до подорожі в ендемічні зони неможлива, необхідно призначити ударну дозу препарату. У таких випадках доза препарату становить 1 щотижневу дозу на добу 3 дні поспіль, а потім – по 1 звичайній дозі на тиждень.

Застосування ударної дози може бути пов'язано з посиленням побічних ефектів препарату.

Якщо пацієнт приймає препарат Ларіам® вперше або приймає інші лікарські засоби, бажано розпочинати профілактику за 3 тижні до від'їзду, щоб переконатись у задовільній переносимості одночасно прийнятих препаратів та зробити можливим застосування альтернативних засобів за необхідності (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Щоб зменшити ризик захворювання малярією після виїзду з ендемічного регіону, профілактику продовжують ще протягом 4 тижнів для підтримання терапевтично ефективних рівнів препарату у плазмі крові.

При недостатності профілактики препаратом Ларіам® лікар повинен зважити доцільність застосування антималярійних засобів для лікування. Відносно застосування галофантрину див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Лікування

Рекомендована сумарна терапевтична доза мефлохіну становить 20-25 мг/кг маси тіла:

Маса тіла (кг)	Сумарна доза	Розподіл дози на прийоми*
5-10	$\frac{1}{2}$ 1 таблетка	
10-20	1-2 таблетки	
20-30	2-3 таблетки	2 або 2 + 1
30-45	3-4 таблетки	2 + 1 або 2 + 2
45-60	5 таблеток	3 + 2
> 60	6 таблеток	3 + 2 + 1

* Розподіл сумарної терапевтичної дози на 2-3 прийоми з інтервалом 6-8 годин може зменшити частоту і ступінь тяжкості побічних реакцій.

Досвід застосування препарату Ларіам® немовлятам віком менше 3 місяців або з масою тіла менше 5 кг обмежений.

Досвіду застосування сумарних доз, що перевищують 6 таблеток пацієнтами з дуже великою надлишковою масою тіла немає.

Дозування в особливих випадках

Для осіб зі зниженим імунітетом, наприклад для жителів ендемічних щодо малярії регіонів, може виявитися достатньою менша сумарна доза.

Якщо протягом 30 хвилин після прийому препарату у хворого виникло блювання, слід повторно прийняти повну дозу препарату Ларіам®. Якщо блювання виникає через 30-60 хвилин після прийому, додатково призначають половину дози.

Після лікування малярії, спричиненої *P. vivax*, для усунення печінкових форм плазмодіїв показана профілактика рецидивів препаратами, що є похідними 8-амінохіноліну (наприклад примахін).

Якщо повний курс лікування препаратом Ларіам® через 48-72 години не призводить до поліпшення стану хворого, необхідно вирішити питання про призначення іншого засобу. Якщо під час профілактики, проведеної за допомогою препарату Ларіам®, розвивається малярія, лікар має ретельно продумати, який препарат вибрати для терапії. Про призначення галофантрину див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

При тяжкій гострій малярії препарат Ларіам® можна призначати після початкового внутрішньовенного курсу терапії хініном тривалістю не менше 2-3 днів. Більшості лікарських взаємодій, що призводять до розвитку побічних реакцій, можна запобігти, якщо приймати препарат Ларіам® не раніше ніж через 12 годин після введення останньої дози хініну.

У регіонах із полірезистентними збудниками малярії може бути доцільним початкове лікування артемізиніном або його похідними, за яким слідує, при можливості, терапія препаратом Ларіам®.

Самостійна невідкладна терапія

Препарат Ларіам® можна застосовувати для самостійної невідкладної допомоги, коли швидка медична допомога неможлива протягом 24 годин після виникнення симптомів. Початкова доза препарату Ларіам® для хворих з масою тіла 45 кг і більше становить 15 мг/кг (3 таблетки, 750 мг). Якщо медична допомога продовжує залишатися недоступною протягом 24 годин та відсутні тяжкі побічні реакції, то через 6-8 годин можна прийняти другу частину сумарної терапевтичної дози 500 мг (для хворих з масою тіла 45 кг і більше – 2 таблетки). Хворі з масою тіла понад 60 кг через 6-8 годин після повторного прийому повинні прийняти ще одну таблетку.

Для підтвердження або виключення можливого діагнозу хворим слід рекомендувати звертатися до лікаря навіть у тому випадку, коли після самостійного лікування вони почувають себе повністю здоровими.

Діти.

Досвід застосування препарату Ларіам® для лікування дітей віком до 3 місяців або з масою тіла менше 5 кг обмежений.

Передозування.

Симптоми

При передозуванні препарату Ларіам® можуть виникнути симптоми, зазначені в розділі «Побічні реакції», однак більш виражені.

Лікування

При необхідності проводять симптоматичні та підтримувальні заходи. Специфічного антидоту немає. Необхідно контролювати функцію серця (ЕКГ за можливості) та нервово-психічний статус не менше 24 годин. Надати симптоматичне та інтенсивне підтримувальне лікування, особливо при серцево-судинних розладах.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату Ларіам® у дозах, що призначають для лікування гострої малярії, можливе виникнення побічних реакцій, які подібні до симптомів основного захворювання. Найбільш поширені побічні реакції під час профілактики мефлохіном (нудота, блювання, запаморочення), як правило, є легкого ступеня тяжкості, і вони можуть зменшуватися при тривалому застосуванні, незважаючи на зростання рівня препарату в плазмі крові.

При застосуванні з метою профілактики профіль побічних дій препарату Ларіам® характеризується домінуванням реакцій з боку психіки і нервової системи (див. розділ «Особливості застосування»). Систематичний огляд, опублікований у 2009 році, містив результати подвійного сліпого, рандомізованого дослідження, щодо оцінювання застосування мефлохіну з метою профілактики у не-імунізованих подорожуючих і включало 976 пацієнтів (483 з них отримували мефлохін, а 493 - атоваквон-прогуаніл). З боку психіки і нервової системи, у 28,8% пацієнтів (139 з 483) спостерігалися побічні реакції, пов'язані з лікуванням мефлохіном, у порівнянні з 14% пацієнтів (69 з 493), які одержували атоваквон-прогуаніл. В інших групах не було зареєстровано серйозних побічних реакцій.

За результатами систематичного огляду були зареєстровані такі побічні явища, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату (середня тривалість лікування + стандартне відхилення становило 53 ± 16 днів):

Неврологічні та психічні розлади: незвичні та яскраві сновидіння, безсоння, запаморочення, або вертиго, порушення зору, тривожність, депресія, головний біль.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, абдомінальний біль, виразки ротової порожнини, блювання.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: свербіж.

За результатами систематичного огляду були зареєстровані такі побічні явища, що обмежували лікування, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату (середня тривалість лікування + стандартне відхилення становило 53 ± 16 днів):

Неврологічні та психічні розлади: безсоння, тривожність, незвичні та яскраві сновидіння, запаморочення або вертиго, депресія, порушення зору, порушення концентрації, головний біль.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували відсутність гемолізу, пов'язаного з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Побічні ефекти, які спостерігалися в післяреєстраційному періоді

Побічні реакції перераховані відповідно з термінологією Медичного словника нормативно-правової діяльності MedDRA за класами систем органів. Частота визначена таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: часто – тромбоцитопенія; нечасто – лейкопенія, лейкоцитоз; частота невідома – агранулоцитоз та апластична анемія.

Порушення обміну речовин, метаболізму: часто – анорексія.

Психічні розлади: дуже часто – порушення сну (безсоння, незвичні сновидіння); часто – збудження, неспокій, тривожність, депресія, агресивність, зміна настрою, панічні атаки, сплутаність свідомості, галюцинації, біполярний розлад, психотичні реакції включаючи марення, деперсоналізацію та манію, параноя. Повідомлялося, що ці симптоми нечасто зберігалися довго після відміни мефлохіну.

Були зареєстровані окремі випадки суїцидальних думок та суїцидуспроб самогубства і поведінки, що загрожувала власній безпеці пацієнта.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, порушення рівноваги, головний біль, сонливість; часто – втрата свідомості, порушення пам'яті, чутливі і рухові нейропатії (включаючи парестезії, тремор, атаксії), судоми; нечасто – енцефалопатія.

З боку органів зору: часто – порушення зору; частота невідома – нечіткий зір, катаракта, ураження сітківки та невропатія зорового нерва, що можуть розвинути у латентній формі протягом або після завершення лікування.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже часто – вертиго; часто – зниження слуху, вестибулярні порушення, включаючи дзвін у вухах

З боку серця: часто – тахікардія, сильне серцебиття, брадикардія, порушення серцевого ритму, екстрасистолія, інші транзиторні порушення серцевої провідності; нечасто – атріовентрикулярна блокада.

Судинні розлади: часто – циркуляторні порушення (артеріальна гіпотензія, гіпертензія, гіперемія).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – диспное; дуже рідко – пневмонія, пневмоніт, можливо алергічної етіології.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – нудота, діарея, біль у животі, блювання; часто – диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи: частота невідома – порушення функції печінки, пов'язані із застосуванням лікарського засобу – від безсимптомного транзиторного підвищення рівня трансаміназ до печінкової недостатності, гепатит, жовтяниця.

З боку імунної системи: частота невідома – реакції гіперчутливості від порушень з боку шкіри легкого ступеня до анафілаксії.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – висипання, екзантема, еритема, кропив'янка, свербіж, алопеція, гіпергідроз; нечасто – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – м'язова слабкість, судоми у м'язах, міальгія, артралгія.

Лабораторні дослідження: часто – транзиторне підвищення рівня трансаміназ.

Загальні розлади: часто – набряки, біль у грудній клітці, астенія, нездужання, втомлюваність, озноб, підвищення температури.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Упаковка.

По 4 таблетки у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія