



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lariam®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 274,09 mg Mefloquinhydrochlorid, entsprechend 250 mg Mefloquin.

Sonstiger Bestandteil: Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weißer, runde Tabletten mit einer einseitigen Prägung „ROCHE“ und dem Firmenzeichen sowie einer beidseitigen Kreuzbruchlinie. Durch das beidseitige Bruchkreuz kann die Tablette in zwei bzw. vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung, einschließlich der Notfallbehandlung („Stand-by“) unter den unter Abschnitt 4.2 „Dosierung“ genannten Bedingungen, und Vorbeugung der Malaria, insbesondere zur Behandlung der gegen andere Malariamittel resistenten *Plasmodium falciparum*-Parasiten.

Eine Malariavorbeugung mit Lariam empfiehlt sich ausschließlich bei Reisen in Gebiete mit mehrfach resistenten *Plasmodium falciparum*-Parasiten. In Zweifelsfällen sollten die geeigneten Mittel zur Malariaphylaxe erst nach tropenmedizinischer Beratung gewählt werden.

Offizielle Therapierichtlinien sowie aktuelle Informationen über geographische Resistenzmuster sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wenn die Chemoprophylaxe mit Mefloquin versagt, sollte Mefloquin nicht zur Behandlung der Malaria angewendet werden, da das Versagen ein Hinweis auf eine Resistenzbildung sein kann. Halofantrin darf in diesen Fällen nicht angewendet werden, siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5.

a) Vorbeugung der Malaria

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Mefloquin für die Malariaphylaxe beträgt etwa 5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Die erste Dosis sollte mindestens 1 Woche vor der Ankunft im Endemiegebiet eingenommen werden.

Tabelle 1: Dosierung zur Vorbeugung der Malaria* (es handelt sich nachfolgend um Dosierungsbeispiele; die Dosierung soll nach Körpergewicht – 5 mg/kg KG/Woche – erfolgen)

Körpergewicht	Dosis
5 – 10 kg**	1/8 Tablette***
10 – 20 kg	1/4 Tablette
20 – 30 kg	1/2 Tablette
30 – 45 kg	3/4 Tablette
> 45 kg	1 Tablette

* Es liegen keine klinischen Prophylaxestudien zur Kinderdosierung vor; es handelt sich hierbei um extrapolierte Werte von Therapiestudien.

** Für Säuglinge unter 3 Monaten oder einem Körpergewicht von weniger als 5 kg kann Lariam nicht zur Malariaphylaxe empfohlen werden, da hier die Erfahrungen gering sind.

*** Ungefähre Tablettenfraktion basierend auf der Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht. Die exakte Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg sollte am besten durch den Apotheker zubereitet und abgegeben werden (siehe „Art der Anwendung“).

Zeitlicher Ablauf der Vorbeugung:

- Angegebene Dosis einmal wöchentlich, stets am gleichen Wochentag, vorzugsweise nach einer Mahlzeit einnehmen.
- Erste Einnahme mindestens 1 Woche vor Eintreffen im Malariagebiet.
- Weitere Einnahme in wöchentlichen Abständen.
- Nach Verlassen des Malariagebietes sollen noch 4 Dosen, ebenfalls in wöchentlichem Abstand, eingenommen werden.

Wenn es zu Nebenwirkungen kommt, treten diese häufig schon nach der ersten oder zweiten Einnahme auf. Um sicherzustellen, dass die Anwendung von Mefloquin gut vertragen wird, wird empfohlen, die Chemoprophylaxe mit Mefloquin 10 Tage vor Beginn der Reise zu beginnen (d. h. erste Einnahme 10 Tage vor Reisebeginn und zweite Einnahme 3 Tage vor Reisebeginn). Darauf folgende Dosen sollen einmal pro Woche (immer am gleichen Wochentag) eingenommen werden. In bestimmten Fällen, z. B. wenn der Reisende noch andere Arzneimittel einnimmt, sollte die Chemoprophylaxe 2 bis 3 Wochen vor Reiseantritt begonnen werden, um die Verträglichkeit der Kombination sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Dosierungsanweisung

Kann bei Reisen in Gebiete mit einem hohen Infektionsrisiko nicht eine Woche vor der Ankunft im Endemiegebiet mit der Einnahme der Prophylaxe begonnen werden, sollte in Ausnahmefällen eine Aufbaudosis („Loading dose“) verabreicht werden. Diese besteht bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht über 45 kg in täglich einer Tablette Lariam während 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Danach wird in wöchentlichen Abständen 1 Tablette eingenommen. Die Verabreichung einer Aufbaudosis kann mit einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein.

Dosierungsschema:

1. Tag erste Dosis
 2. Tag zweite Dosis
 3. Tag dritte Dosis
- danach normale Wochendosis

b) Behandlung der Malaria

Dosierung bei unkomplizierter Malaria

Die empfohlene therapeutische Gesamtdosis von Mefloquin beträgt 20 bis 25 mg/kg Körpergewicht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Empfohlene therapeutische Gesamtdosen von Lariam, Tabletten in Abhängigkeit vom Körpergewicht (es handelt sich nachfolgend um Dosierungsbeispiele;

die Dosierung soll nach Körpergewicht – 20 bis 25 mg/kg KG/Behandlung – erfolgen)

Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis	Aufteilung der Dosis*
5 – 10 kg**	1/2 – 1 Tablette	
10 – 20 kg	1 – 2 Tabletten	
20 – 30 kg	2 – 3 Tabletten	2 + 1
30 – 45 kg	3 – 4 Tabletten	2 + 2
45 – 60 kg	5 Tabletten	3 + 2
> 60 kg***	6 Tabletten	3 + 2 + 1

* Die Aufteilung der therapeutischen Gesamtdosis in 2–3 Gaben in Abständen von 6–8 Stunden kann das Auftreten oder den Schweregrad von Nebenwirkungen reduzieren.

** Die Erfahrungen mit Lariam bei Säuglingen unter 3 Monaten oder einem Körpergewicht unter 5 kg sind gering.

*** Es liegen keine Erfahrungen mit Dosierungen von mehr als 6 Tabletten bei schweren Patienten vor.

Dosierung für die Folgebehandlung bei komplizierter (schwerer) Malaria

Nach initialer Therapie mit den empfohlenen Arzneimitteln kann Mefloquin bei schwerer akuter Malaria bei den Patienten, bei denen initial keine Bewusstseinsbeeinträchtigung vorgelegen hat, für die orale Folgebehandlung angewendet werden. Wenn Chinin verabreicht wurde, ist darauf zu achten, dass Mefloquin nicht früher als 12 Stunden nach der letzten Chinindosis eingenommen wird, um verstärkte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Notfallbehandlung („Stand-by“)

Bei Verdacht auf Malaria kann Lariam als Notfallmedikation angewandt werden, wenn unverzügliche ärztliche Betreuung innerhalb von 24 Stunden nicht möglich ist. Die Behandlung sollte mit einer Dosis von etwa 15 mg Mefloquin/kg Körpergewicht begonnen werden. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr würde die Initialdosis somit 3 Tabletten betragen. Wenn es nicht möglich ist, innerhalb von 24 Stunden ärztliche Hilfe zu erhalten, und sofern keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollte nach 6 bis 8 Stunden ein zweiter Teil der therapeutischen Gesamtdosis von 10 mg Mefloquin/kg Körpergewicht (2 Tabletten bei Patienten mit mindestens 45 kg Körpergewicht) eingenommen werden. Patienten, die mehr als 60 kg wiegen, sollten 1 zusätzliche Tablette nach weiteren 6 bis 8 Stunden einnehmen (siehe Dosierungsempfehlungen Tabelle 2).

Die Patienten sollten angehalten werden, nach einer Notfallbehandlung bei der nächsten Gelegenheit einen Arzt zu konsultieren, auch wenn sie sich wieder völlig gesund fühlen, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder zu verwerfen.

Art der Anwendung

Mefloquin hat einen bitteren und leicht brennenden Geschmack. Die Tabletten werden unzerkaut und mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Die Einnahme soll möglichst nach einer Mahlzeit erfolgen. Für die Verabreichung an Säuglinge, Kleinkinder oder

andere Personen, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Tabletten zerdrückt und in etwas Wasser, Milch oder einem anderen Getränk suspendiert werden.

a) Vorbeugung der Malaria

Die Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“) erfolgt in wöchentlichen Abständen, und zwar stets am gleichen Wochentag. Sie beginnt mindestens 1 Woche vor Reiseantritt und ist **nach Reiseende noch 4 Wochen lang fortzusetzen**, um das Risiko einer Malariaerkrankung nach dem Verlassen des Endemiegebietes zu verringern. So soll sichergestellt werden, dass therapeutisch wirksame Plasmaspiegel über den gesamten Entwicklungszyklus der Malariaerreger vorhanden sind.

b) Behandlung der Malaria

Die Aufteilung der Gesamtdosis auf 2 bis 3 Einzelgaben (z. B. 2 + 2, 3 + 2 oder 3 + 2 + 1 Tabletten), die im Abstand von 6 bis 8 Stunden eingenommen werden, kann das Auftreten oder den Schweregrad von Nebenwirkungen verringern.

Falls der Patient innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lariam erbricht, sollte eine zweite volle Dosis verabreicht werden. Wenn das Erbrechen 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erfolgt, sollte zusätzlich eine halbe Dosis gegeben werden. Bei Patienten mit mehr als einmal auftretendem Erbrechen oder anhaltender Diarrhö sollte die Einleitung einer anderen Malaria-therapie in Erwägung gezogen werden.

Falls ein vollständiger Behandlungszyklus mit Lariam innerhalb von 48 bis 72 Stunden zu keiner Besserung führt, sollte Lariam für eine weitere Behandlung nicht mehr eingesetzt werden; eine andere Therapie muss gewählt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Substanzen (z. B. Chinin, Chinidin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Des Weiteren darf Lariam bei Personen mit aktiver Depression oder mit einer Depression in der Anamnese, generalisierter Angst-erkrankung, Psychose, Suizidversuchen, suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten, Schizophrenie, anderen psychiatrischen Störungen oder Krampfanfällen jeglichen Ursprungs in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht zur Prophylaxe oder „Stand-by“ Notfallbehandlung eingesetzt werden.

Aufgrund des Risikos einer potenziell tödlichen Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG darf Halofantrin nicht während einer Therapie mit Lariam zur Behandlung oder Vorbeugung der Malaria oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mefloquin-Dosis eingenommen werden. Ebenso kann das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls bestehen, wenn Ketoconazol während einer Therapie mit Lariam zur Behandlung oder Vorbeugung der Malaria oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Dosis von Lariam eingenommen wird, da es bei gleichzeitiger Gabe zu einer erhöhten Plasmakonzentration und Eliminationshalbwertszeit

von Mefloquin kommt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Lariam darf bei Patienten mit Schwarzwasserfieber (einer Komplikation der Falciparum-Malaria mit massiver intravaskulärer Hämolyse, welche Hämoglobinurie verursacht) in der Anamnese nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8) darf Lariam nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen:

Das Nebenwirkungsprofil von Mefloquin bei prophylaktischer Anwendung ist vorrangig durch neuropsychiatrische Wirkungen geprägt.

Mefloquin kann psychiatrische Symptome, wie Angststörungen, Paranoia, Depressionen, Halluzinationen und Psychosen hervorrufen. Psychische Symptome wie ungewöhnliche Träume/Alpträume, akute Angstzustände, Depressionen, Unruhe oder Verwirrheitszustände sind als prodromal für schwerwiegendere Ereignisse anzusehen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden auch Fälle von Selbstmorden, Selbstmordgedanken und selbstgefährdendem Verhalten, wie z. B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8), berichtet.

Patienten unter Malaria-Chemoprophylaxe mit Mefloquin sollen darüber informiert werden, dass sie, wenn diese Reaktionen oder Veränderungen ihrer psychischen Verfassung während der Anwendung von Mefloquin auftreten, die Einnahme von Mefloquin abbrechen und sofort medizinischen Rat aufsuchen sollen, damit Mefloquin durch eine alternative Malariaprophylaxe ersetzt werden kann.

Nebenwirkungen können auch noch nach Absetzen von Mefloquin auftreten. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, Schwindelgefühl oder Vertigo und Gleichgewichtsstörungen) noch über Monate oder länger auch nach Absetzen von Mefloquin andauern können.

Um das Risiko dieser Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, darf Mefloquin zur Prophylaxe oder „Stand-by“ Notfallbehandlung nicht bei Patienten mit aktiven psychiatrischen Störungen oder solchen in der Anamnese, wie Depressionen, generalisierten Angststörungen, Schizophrenie oder anderen psychiatrischen Störungen, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeit:

Überempfindlichkeitsreaktionen, von leichten Hautreaktionen bis zu Anaphylaxie, können auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiale Toxizität:

Die gleichzeitige Anwendung von Mefloquin und anderen verwandten Substanzen (z. B. Chinin, Chinidin und Chloroquin) kann Ver-

änderungen im Elektrokardiogramm hervorrufen.

Aufgrund des Risikos einer potenziell tödlichen Verlängerung des QTc-Intervalls darf Halofantrin nicht während einer Chemoprophylaxe oder Behandlung einer Malaria mit Mefloquin oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mefloquin-Dosis angewendet werden.

Aufgrund der Erhöhung der Plasmakonzentrationen und der Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin nach gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol, kann das Risiko einer QTc-Verlängerung auch bestehen, wenn Ketoconazol während einer Chemoprophylaxe oder Behandlung von Malaria mit Mefloquin oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Dosis Mefloquin angewendet wird (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen am Herzen sollte Lariam nur unter Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn bei ihnen während der Chemoprophylaxe mit Mefloquin Anzeichen von Arrhythmie oder Palpitationen auftreten. In seltenen Fällen können diese Symptome schweren kardiologischen Nebenwirkungen vorausgehen.

Epileptische Störungen:

Bei Patienten mit Epilepsie kann Mefloquin das Risiko von Konvulsionen erhöhen. Daher soll Mefloquin in diesen Fällen nur zur kurativen Behandlung (d. h. nicht als „Stand-by“ Notfallbehandlung) und hierbei nur bei zwingender medizinischer Indikation angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Mefloquin und Antikonvulsiva (z. B. Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) kann zu einer Verringerung der Plasmaspiegel der Antikonvulsiva führen und damit zu einer verringerten Kontrolle der Anfälle. Deswegen sollen bei Patienten, die gleichzeitig Mefloquin und ein Arzneimittel gegen Epilepsie einnehmen, einschließlich Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, die Blutspiegel der Antiepileptika überwacht und die Dosis bei Bedarf angepasst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Mefloquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den epileptogenen Schwellenwert verringern (Antidepressiva, wie trizyklische oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs]; Bupropion; Antipsychotika; Tramadol, Chloroquin oder einige Antibiotika), kann das Risiko für Konvulsionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Neuropathie:

Fälle von Polyneuropathie (basierend auf neurologischen Symptomen, wie Schmerzen, Brennen, sensorischen Störungen oder Muskelschwäche, einzeln auftretend oder in Kombination) wurden bei Patienten, die Mefloquin erhalten haben, berichtet. Mefloquin soll bei Patienten abgesetzt werden, die Symptome einer Neuropathie aufweisen, einschließlich Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheit und/oder Schwäche, um der Entwicklung einer irreversiblen Störung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

**Augenerkrankungen:**

Jeder Patient, der Sehstörungen aufweist, soll an einen Arzt überwiesen werden, da bestimmte Störungen (wie retinale Erkrankungen oder Optikusneuropathie) einen Abbruch der Behandlung mit Mefloquin erfordern können.

Leberfunktionsstörung:

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion kann die Elimination von Mefloquin verlängert sein, was zu höheren Plasmaspiegeln führt. Das kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.

Nierenfunktionsstörung:

Aufgrund begrenzter Daten soll Mefloquin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Pneumonitis:

Bei Patienten, die Mefloquin erhalten haben, wurde über das Auftreten einer Pneumonitis berichtet, die möglicherweise durch eine Allergie ausgelöst wurde (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die während der Einnahme von Mefloquin Anzeichen einer Dyspnoe, trockenen Husten oder Fieber etc. entwickeln, sollen angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, um sich medizinisch untersuchen zu lassen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Es wurde während der Behandlung mit Mefloquin über Fälle von Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4:

Inhibitoren und Induktoren des Isoenzym CYP3A4 können die Pharmakokinetik bzw. den Metabolismus von Mefloquin beeinflussen und zu einer Erhöhung oder Verringerung der Plasmakonzentrationen von Mefloquin führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkung mit Impfstoffen:

Wenn Mefloquin gleichzeitig mit oralem Typhus-Lebendimpfstoff verabreicht wird, lässt sich eine Abschwächung der Immunisierung nicht ausschließen. Oral verabreichte Impfstoffe mit attenuierten Lebendbakterien müssen mindestens 3 Tage vor der ersten Dosis Mefloquin abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 4.5).

Langzeitanwendung:

In klinischen Studien wurde dieses Arzneimittel nicht länger als ein Jahr verabreicht. Wenn das Arzneimittel über einen längeren Zeitraum verabreicht werden muss, sollen regelmäßige Untersuchungen, darunter Leberfunktionstests und regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen, durchgeführt werden.

Galactose-Intoleranz:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lariam nicht einnehmen.

Geographisches Resistenzmuster:

Es gibt ein geographisches Resistenzmuster von *P. falciparum* gegenüber Malaria-mitteln und die Wahl eines geeigneten Mittels zur Malariaphylaxe kann je nach Region unterschiedlich sein. Eine Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Mefloquin ist

beobachtet worden, hauptsächlich in Teilen Südostasiens mit Mehrfachresistenzen. In einzelnen Regionen wurde eine Kreuzresistenz zwischen Mefloquin und Halofantrin sowie zwischen Mefloquin und Chinin festgestellt.

Aktuelle Informationen über das geographische Resistenzmuster sollten von tropenmedizinischen Zentren eingeholt werden.

Hypoglykämie:

Bei Patienten mit angeborener hyperinsulinämischer Hypoglykämie sollte verstärkt die Möglichkeit einer Hypoglykämie in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen mit Lariam bei Säuglingen unter 3 Monaten oder einem Körpergewicht von weniger als 5 kg sind gering. Lariam kann daher für Säuglinge unter 3 Monaten bzw. 5 kg Gewicht derzeit nicht zur Prophylaxe der Malaria empfohlen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lariam darf **nicht gleichzeitig** mit verwandten Substanzen (wie z. B. Chinin, Chinidin oder Chloroquin) verabreicht werden, da dies zu Veränderungen im EKG führen und die Bereitschaft zu Krampfanfällen erhöhen kann. Nach initialer Therapie mit den empfohlenen Arzneimitteln kann Mefloquin bei schwerer akuter Malaria bei den Patienten, bei denen initial keine Bewusstseinsbeeinträchtigung vorgelegen hat, für die orale Folgebehandlung angewendet werden. Wenn Chinin verabreicht wurde, ist darauf zu achten, dass Mefloquin nicht früher als 12 Stunden nach der letzten Chinindosis eingenommen wird, um verstärkte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Halofantrin:

Es gibt Hinweise, dass die Anwendung von Halofantrin während einer Chemoprophylaxe oder Behandlung einer Malaria mit Mefloquin oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mefloquin-Dosis zu einer signifikanten Verlängerung des QTc-Intervalls führt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Unter der alleinigen Gabe von Mefloquin wurde keine klinisch signifikante QTc-Verlängerung festgestellt.

Ketoconazol:

Ebenso kann das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls bestehen, wenn Ketoconazol während einer Therapie mit Lariam zur Behandlung oder Vorbeugung der Malaria oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Dosis von Lariam eingenommen wird, da es bei gleichzeitiger Gabe zu einer erhöhten Plasmakonzentration und Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin kommt (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Unter der alleinigen Gabe von Lariam haben sich solche Veränderungen nicht als klinisch bedeutsam erwiesen.

Sonstige Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern:

Die gleichzeitige Verabreichung von Lariam mit Arzneimitteln, die die Erregungsleitung des Herzens beeinflussen (wie Antiarrhythmika, Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Antihistaminika oder H₁-Blocker,

trizyklische Antidepressiva oder Phenothiazine), könnte auch zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls beitragen. Spezifische Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

Antikonvulsiva und Arzneimittel, die den epileptogenen Schwellenwert verringern:

Patienten, die gleichzeitig mit Mefloquin und Antikonvulsiva (z. B. Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) behandelt wurden, hatten einen Verlust der Anfallsbeherrschung und einen niedrigeren Plasmaspiegel der Antikonvulsiva als erwartet. In einigen Fällen kann daher eine Dosisanpassung des Antikonvulsivums erforderlich werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Mefloquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den epileptogenen Schwellenwert verringern (Antidepressiva, wie trizyklische oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs]; Bupropion; Antipsychotika; Tramadol, Chloroquin oder einige Antibiotika), kann das Risiko für Konvulsionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige Wechselwirkungen/Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4:

Das Cytochrom-P450-Enzymsystem wird durch Mefloquin weder gehemmt noch induziert. Daher ist nicht zu erwarten, dass die Metabolisierung von Arzneimitteln, die gleichzeitig mit Mefloquin angewendet werden, beeinflusst wird. Jedoch können Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz) oder Inhibitoren des Isoenzym CYP3A4 die Pharmakokinetik bzw. den Metabolismus von Mefloquin beeinflussen und zu einem Absinken oder einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Mefloquin führen. Deshalb sollte die Anwendung von Mefloquin in Kombination mit Induktoren bzw. Inhibitoren von CYP3A4 mit Vorsicht erfolgen. Die klinischen Konsequenzen dieser Wirkungen sind nicht bekannt und eine engmaschige klinische Überwachung ist notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkung mit Impfungen:

Wenn Mefloquin gleichzeitig mit oralem Typhus-Lebendimpfstoff verabreicht wird, lässt sich eine Abschwächung der Immunisierung nicht ausschließen. Oral verabreichte Impfungen mit attenuierten Lebendbakterien müssen mindestens 3 Tage vor der ersten Dosis Mefloquin abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 4.4).

Substrate und Inhibitoren des P-Glykoproteins:

Es wurde *in vitro* gezeigt, dass Mefloquin ein Substrat sowie ein Inhibitor des P-Glykoproteins ist. Daher könnten Wechselwirkungen auch mit Arzneimitteln auftreten, die ebenso Substrate dieses Transportproteins sind oder dessen Expression beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist derzeit nicht bekannt.

Es sind keine anderen Arzneimittelwechselwirkungen bekannt. Trotzdem soll die Wirkung von Mefloquin auf Reisende, insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien oder Antidiabetika, vor der Abreise kontrolliert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch erwies sich Mefloquin als teratogen (Maus, Ratte) und embryotoxisch (Kaninchen). Umfangreiche klinische Erfahrung mit Lariam in der Chemoprophylaxe haben jedoch weder eine embryotoxische noch eine teratogene Wirkung gezeigt. Dennoch sollte aufgrund der hohen Gefährdung durch Malaria während der Schwangerschaft schwangeren Frauen oder Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, von Reisen in endemische Gebiete abgeraten werden.

Eine Chemoprophylaxe mit Mefloquin kann unabhängig vom Zeitpunkt der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, jedoch unter strikter Einhaltung der Indikationen. Die Verwendung von Mefloquin zur Behandlung bei schwangeren Frauen ist auf die Behandlung von akuter unkomplizierter Malaria beschränkt, wenn Chinin kontraindiziert ist oder Chinin-resistente *Plasmodium-falciparum*-Parasiten vorliegen.

Im Fall einer ungeplanten Schwangerschaft wird die Chemoprophylaxe mit Lariam nicht als Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch betrachtet.

Informationen zur Anwendung von Mefloquin während der Schwangerschaft sollen nationalen und internationalen Empfehlungen entnommen werden.

Stillzeit

Mefloquin tritt in geringer Menge, deren Wirkung nicht bekannt ist, in die Muttermilch über. Vorsichtshalber ist die Gabe von Mefloquin daher bei stillenden Frauen zu vermeiden. Informationen zur Anwendung von Mefloquin bei stillenden Müttern sollen nationalen und internationalen Empfehlungen entnommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In Bezug auf Aktivitäten, welche volle Aufmerksamkeit und ungestörte Feinmotorik erfordern, wie das Führen von Fahrzeugen und Flugzeugen, das Bedienen von Maschinen und Tiefseetauchen, ist besondere Vorsicht geboten, da Schwindelgefühl oder Vertigo und Gleichgewichtsstörungen oder andere Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems und psychiatrische Störungen während und nach der Anwendung von Mefloquin berichtet wurden. Diese Auswirkungen können auch noch nach Absetzen des Arzneimittels auftreten.

Bei einer kleinen Anzahl an Patienten wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, Schwindelgefühl oder Vertigo und Gleichgewichtsstörungen) auch nach Absetzen des Arzneimittels über Monate oder länger andauern können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der für die Behandlung der akuten Malaria verabreichten Dosierung können Nebenwirkungen von Mefloquin unter Umständen nicht von Symptomen der Krankheit selbst

unterschieden werden. Das Sicherheitsprofil von Mefloquin ist bei einer Chemoprophylaxe vorrangig durch neuropsychiatrische Nebenwirkungen geprägt. Nebenwirkungen können auch noch nach Absetzen von Mefloquin auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Chemoprophylaxe mit Mefloquin sind Übelkeit, Erbrechen und Schwindelgefühl. Übelkeit und Erbrechen sind im Allgemeinen leichter Art und können trotz ansteigender Plasmaspiegel des Arzneimittels im Verlauf der Anwendung abnehmen. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, Schwin-

delgefühl oder Vertigo und Gleichgewichtsstörungen) noch über Monate oder länger auch nach Absetzen von Mefloquin andauern können.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 ist ein Überblick über Nebenwirkungen zusammengefasst, basierend auf Daten nach der Markteinführung und einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 483 Patienten, die Mefloquin erhielten (Overbosch et al. 2001). Die in der Tabelle aufgeführten Häufigkeiten basieren auf der doppelblinden randomisierten Studie.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, basierend auf Daten nach der Markteinführung und einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 483 Patienten, die Mefloquin erhielten (Overbosch et al. 2001)

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgenden Konventionen definiert: Sehr häufig (≥ 1/10) Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^{c)}	
Nicht bekannt	Agranulozytose, aplastische Anämie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems^{c)}	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit von leichten Hautreaktionen bis zu Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen^{a),b),c)}	
Sehr häufig	Ungewöhnliches Träumen, Insomnie
Häufig	Depression, Angst
Nicht bekannt	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken und selbstgefährdendes Verhalten, bipolare Störungen, psychotische Störungen (einschließlich z.B. wahnhafte Störungen, Depersonalisation, Manie und Schizophrenie/Schizophrenie-ähnliche Störungen), Paranoia, Panikattacken, Verwirrtheit, Halluzinationen, Aggression, motorische Unruhe, Ruhelosigkeit, Stimmungsschwankungen, Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems^{a),b),c)}	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalopathie, Lähmungen der Kranialnerven, Konvulsionen, Amnesie (manchmal langandauernd, über 3 Monate), Synkope, Sprachstörung, Vergesslichkeit, Gleichgewichtsstörungen, Gehstörung, periphere motorische Neuropathie (einschließlich Parästhesie, Tremor und Ataxie), periphere sensorische Neuropathie, Somnolenz
Augenerkrankungen^{c)}	
Häufig	Sehstörung
Nicht bekannt	Katarakt, Netzhauterkrankungen und Optikusneuropathie, die während oder nach der Behandlung mit Latenz auftreten können, Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo
Nicht bekannt	Vestibuläre Störungen einschließlich Tinnitus, partielle Taubheit (manchmal andauernd), Hörstörungen, Hyperakusis
Herzkrankungen^{c)}	
Nicht bekannt	AV-Block, Tachykardie, Palpitation, Bradykardie, unregelmäßige Herzfrequenz, Extrasystolen, andere vorübergehende Erregungsleitungsstörungen

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 3

Gefäßkrankungen	
Nicht bekannt	Kreislaufstörungen (Hypotonie, Hypertonie, Hitzegefühl)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^{a)}	
Nicht bekannt	Pneumonie, Pneumonitis mit möglicherweise allergischem Ursprung, Dyspnö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen
Nicht bekannt	Pankreatitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen^{a)}	
Nicht bekannt	Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht, asymptomatischer, vorübergehender Anstieg der Transaminasen (ALT, AST, GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Pruritus
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Ausschlag, Erythem, Urtikaria, Alopezie, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Ödem, Brustschmerzen, Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Akute Niereninsuffizienz, Nephritis, erhöhte Kreatininwerte im Blut

^{a)} Gelegentlich wurde berichtet, dass diese Symptome noch lange nach Absetzen von Mefloquin anhielten.

^{b)} Siehe Abschnitt 4.8 c)

^{c)} Siehe Abschnitt 4.4

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen:

Für den Fall, dass während der Chemoprophylaxe mit Mefloquin neuropsychiatrische Reaktionen oder Veränderungen des mentalen Zustands auftreten, sollen die Patienten angewiesen werden, die Einnahme von Mefloquin abzubrechen und sofort ärztlichen Rat einzuholen, damit Mefloquin durch eine alternative Malariaprophylaxe ersetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Ungewöhnliche Träume/Alpträume

Ungewöhnliche Träume stellen eine sehr häufige Nebenwirkung bei Mefloquin dar. Daher ist deren Bedeutung in der Gesamtbewertung von Patienten zu berücksichtigen, die über Nebenwirkungen oder Veränderungen ihres Geisteszustandes unter Mefloquin berichten (siehe Black-Box-Warning in Abschnitt 4.4).

Sowohl *In-vitro*- als auch *In-vivo*-Studien ergaben keine Hinweise auf eine Hämolyse im Zusammenhang mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung von Mefloquin können die unter Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) aufgeführten Symptome in verstärktem Maße auftreten.

Therapie von Intoxikationen

Bei Patienten sollte im Falle einer Überdosierung von Mefloquin eine symptomatische Behandlung eingeleitet und supportive Maßnahmen ergriffen werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die orale Anwendung von Aktivkohle zur Verminderung der Mefloquin-Resorption kann innerhalb von einer Stunde nach Einnahme einer Überdosierung in Betracht gezogen werden. Die Herzfunktion (nach Möglichkeit mittels EKG) und der neuropsychiatrische Zustand sollten über mindestens 24 Stunden überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine symptomatische Behandlung und unterstützende Intensivpflege angezeigt, insbesondere bei kardiovaskulären Störungen. Die Elimination von Mefloquin und seiner Metabolite durch Hämodialyse ist begrenzt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimalariamittel.

Lariam ist ein Chinolin-Derivat zur Prophylaxe und Therapie der Malaria.

ATC-Code: P01BC02

Wirkmechanismus

Lariam wirkt gegen die intraerythrozytären ungeschlechtlichen Formen der Malariaerger beim Menschen (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*).

Lariam wirkt auch gegen Malariaparasiten, die eine Resistenz gegen andere Malaria-mittel, wie Chloroquin, Proguanil, Pyrimethamin sowie Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombinationen, entwickelt haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppelblinden Studie erhielten nicht immune Personen, die in ein Malaria-Endemiegebiet gereist sind, eine Malariaprophylaxe mit Mefloquin (483 Probanden) oder mit Atovaquon-Proguanil (493 Probanden). Die Wirksamkeit einer Prophylaxe wurde als sekundärer Endpunkt beurteilt. Die durchschnittliche Reisedauer lag bei ca. 2,5 Wochen und 79 % der Probanden reisten nach Afrika. 1.013 Probanden wurden initial randomisiert und erhielten entweder eine Prophylaxe mit Mefloquin (n = 505) oder mit Atovaquon-Proguanil (n = 508). 37 Probanden brachen die Studie aufgrund von unterschiedlichen Gründen ab. Von den 976 Probanden, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten, schlossen 966 (99 %) die Studie ab und 963 beendeten die 60 Tage lange Nachbeobachtungsphase. Von diesen 963 Probanden wurden Informationen bezüglich Wirksamkeit gesammelt. Obwohl bei 10 Probanden (5 in jedem Studienarm) Antikörper gegen Circumsporozoit gefunden wurden, trat bei keinem eine Malaria auf (die minimale Wirksamkeit von Mefloquin und Atovaquon-Proguanil lag bei 100 %). Insgesamt gab es in dieser Studie keinen Fall von bestätigter Malaria (die maximale Wirksamkeit von Mefloquin und Atovaquon-Proguanil lag bei 100 %). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit von Mefloquin und Atovaquon-Proguanil als Malariaprophylaxe bei nicht immunen Personen vergleichbar ist (siehe Tabelle 4 auf Seite 6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger oraler Verabreichung von Lariam wird die maximale Plasmakonzentration von Mefloquin innerhalb von 6 bis 24 Stunden erreicht (Median: etwa 17 Stunden). Ihre Höhe in Mikrogramm pro Liter entspricht etwa der verabreichten Dosis in Milligramm (z. B. 1000 µg/l nach einer Einzeldosis von 1000 mg). Bei wöchentlicher Einnahme einer Einzeldosis von 250 mg wird nach 7 bis 10 Wochen das Fließgleichgewicht mit maximalen Plasmakonzentrationen von 1000 bis 2000 µg/l erreicht.

Verteilung

Bei gesunden Erwachsenen liegt das scheinbare Verteilungsvolumen bei etwa 20 l/kg, was auf eine extensive Gewebsverteilung hinweist. Mefloquin kann sich in von Parasiten befallenen Erythrozyten ungefähr um den Faktor 2 im Vergleich zur Konzentration im Plasma anreichern. Die Proteinbindung beträgt rund 98 %. Die minimale hemmende Plasmakonzentration von Mefloquin liegt entsprechend den klinischen Erfahrungen in der Größenordnung von 600 µg/l.

Mefloquin passiert die Plazenta. Ein Übertritt in die Muttermilch erfolgt nur in geringen Mengen (siehe Abschnitt 4.6).

Tabelle 4: Minimale und maximale Wirksamkeit der Malariaphylaxe

Variable	Atovaquon-Proguanil	Mefloquin
Anzahl der Probanden, bei denen 60-Tage-Wirksamkeitsdaten vorliegen	486	477
Anzahl der Probanden mit Antikörpern gegen <i>Circumsporozoit</i>	5	5
Anzahl der Probanden mit bestätigter Malaria	0	0
Minimale Wirksamkeit in % (95 % CI) ^a	100 (48–100)	100 (48–100)
Maximale Wirksamkeit in % (95 % CI) ^b	100 (99–100)	100 (99–100)

^a Minimale Wirksamkeit = $100 \times (1 - [\text{Anzahl der Probanden mit bestätigter Malaria} / \text{Anzahl der Probanden mit Antikörpern gegen } \textit{Circumsporozoit}])$

^b Maximale Wirksamkeit = $100 \times (1 - [\text{Anzahl der Probanden mit bestätigter Malaria} / \text{Anzahl der Probanden, bei denen 60-Tage-Wirksamkeitsdaten vorliegen}])$

Biotransformation

Mefloquin wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten stark darauf hin, dass das Isoenzym CYP3A4 hauptsächlich daran beteiligt ist. Beim Menschen wurden zwei Metaboliten von Mefloquin identifiziert. Der Hauptmetabolit, 2,8-bis-Trifluormethyl-4-chinolin-carbonsäure, ist gegen *P. falciparum* unwirksam. In einer Studie mit gesunden Probanden ließ sich der Carbonsäuremetabolit 2 bis 4 Stunden nach einer oralen Einzeldosis im Plasma feststellen. Maximale Plasmakonzentrationen des Metaboliten, die um 50 % höher lagen als die von Mefloquin, wurden nach 2 Wochen erreicht. Danach sanken die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten und von Mefloquin etwa gleich schnell. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für den Hauptmetaboliten war 3- bis 5-mal größer als diejenige von Mefloquin. Der andere Metabolit, ein Alkohol, lag nur in sehr geringen Mengen vor.

Elimination

In mehreren Studien mit gesunden Erwachsenen schwankte die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin zwischen 2 und 4 Wochen und betrug im Durchschnitt etwa 3 Wochen. Die Gesamtklearance, die im Wesentlichen über die Leber stattfindet, liegt in der Größenordnung von 30 ml/min. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Mefloquin hauptsächlich mit der Galle und den Fäzes ausgeschieden wird. Bei Probanden erreichte die Ausscheidung von unverändertem Mefloquin und die seines Hauptmetaboliten mit dem Urin 9 % bzw. 4 % der verabreichten Dosis. Weitere Metaboliten konnten im Urin nicht bestimmt werden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei **Kindern und älteren Personen** wurden keine altersabhängigen Änderungen in der Pharmakokinetik von Mefloquin beobachtet. Die Dosis für Kinder wurde daher durch Extrapolation der empfohlenen Erwachsenendosis ermittelt.

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patienten durchgeführt, die an **Niereninsuffizienz** litten, da nur ein geringer Teil des Medikamentes über die Nieren eliminiert wird. Mefloquin und sein Hauptmetabolit werden durch die Hämodialyse nicht nennenswert entfernt. Bei Dialysepatienten ist keine besondere chemoprophylaktische Dosisanpassung angezeigt, um ähnliche

Plasmakonzentrationen wie bei gesunden Personen zu erreichen (Ergebnisse einer Studie an zwei Patienten).

Eine **Schwangerschaft** hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mefloquin.

Bei **akuter Malaria** kann die Pharmakokinetik von Mefloquin verändert sein.

Es wurden pharmakokinetische Unterschiede zwischen verschiedenen **ethnischen Populationen** festgestellt. In der Praxis sind diese jedoch im Vergleich zum Immunstatus des Wirts und der Empfindlichkeit des Parasiten von geringerer Bedeutung.

Während einer **Langzeitprophylaxe** bleibt die Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin unverändert.

Die relative Bioverfügbarkeit der Tablette mit 250 mg Wirkstoff (Handelsform) wurde im Vergleich zu einer oral verabreichten Lösung bestimmt. Sie beträgt $87 \pm 11\%$ (Streuung 75 % bis 104 %). Das Vorhandensein von Nahrung im Magen erhöht deutlich sowohl die Geschwindigkeit als auch das Ausmaß der Absorption und führt so zu einer Zunahme der Bioverfügbarkeit um etwa 40 %.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Mefloquin konnte nicht bestimmt werden, da keine intravenöse Darreichungsform zur Verfügung steht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ von Mefloquin lag nach oraler Verabreichung zwischen 275 mg/kg (Meerschweinchen) und 1320 mg/kg (weibliche Maus). Vom Hund wurden einmalige Dosen bis 420 mg/kg symptomlos vertragen.

Chronische Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien über 2 Jahre an Mäusen ergaben bei täglich 5 oder 12,5 mg/kg keine Nebenwirkungen; bei 30 mg/kg täglich trat bei Männchen eine leichte Abnahme des Körpergewichtes auf, bei Weibchen kam es vermehrt zu Todesfällen.

Bei täglicher Verabreichung von hohen Dosen über einen längeren Zeitraum kommt es bei der Ratte und beim Hund infolge der langen biologischen Halbwertszeit von Mefloquin rasch zu einer Kumulation und demzufolge zur Manifestation toxischer Effekte in Form von Läsionen an der Leber und im lymphatischen Gewebe. Untersuchungen

an Rhesusaffen ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

Ein **kanzerogener Effekt** wurde weder in Studien mit Ratten noch in Studien mit Mäusen beobachtet.

Reproduktionstoxizität

In Embryotoxizitätsstudien sind Fehlbildungen bei Ratten und Mäusen sowie embryonale Wirkungen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen beobachtet worden, wenn Mefloquin in der Frühträchtigkeit in maternaltoxischen Dosen verabreicht wurde. Bei männlichen Ratten traten bei Dosen im toxischen Bereich irreversible Fertilitätsstörungen auf. Für den Menschen liegen umfangreiche Erkenntnisse über eine Anwendung von Mefloquin während der beiden letzten Schwangerschaftsabschnitte vor, die keine nachteiligen Effekte auf das Kind erkennen lassen. Es gibt bislang nur unzureichende Erfahrungen mit einer Anwendung von Mefloquin im ersten Schwangerschaftsdrittel. Hinweise auf fruchtschädigende Effekte gab es bisher nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat; Crospovidon; Maisstärke; Ammoniumcalcium-alginat; Talkum; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Poloxamer 331.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

8 Tabletten N1

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Beträgt die Dosis nur 1/8 Tablette, wird folgendes Vorgehen empfohlen:

1/4 Tablette zerdrücken, in z.B. Milch suspendieren und dann die Hälfte dieser Suspension verabreichen. Die andere Hälfte ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon: (07624) 14-0
Telefax: (07624) 10 19

8. ZULASSUNGSNUMMER

8634.00.00



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15.09.1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt