

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lariam 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette Lariam enthält 250 mg Mefloquin in Form des racemischen Mefloquinhydrochlorids.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Laktose
Eine Tablette enthält 50,58 mg Laktose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, runder Tablette mit einer einseitigen Prägung "LA-RI-AM-CP" sowie einer beidseitigen Kreuzbruchrille. Die Tablette kann in gleiche Dosen (Viertel) geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mefloquin ist indiziert zur Chemoprophylaxe, Therapie und Notfall-Behandlung (Stand-by-Therapie) der Malaria.

Bei der Anwendung von Antimalariamitteln wird empfohlen, die Richtlinien der WHO zu berücksichtigen.

Lariam wird angewendet bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe mit Mefloquin wird besonders für Reisen in jene Gebiete empfohlen, in denen ein hohes Infektionsrisiko mit *Plasmodium falciparum*-Stämmen besteht, die gegen andere Antimalariamittel resistent sind.

Therapie

Mefloquin ist zur oralen Therapie von Malaria indiziert, insbesondere jener Formen der Malaria, welche durch Stämme von *Plasmodium falciparum* hervorgerufen werden, die gegen andere Antimalariamittel (z.B. Chloroquin) resistent sind. Es kann auch zur Behandlung der durch *P. vivax* verursachten Malaria und Mischformen der Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Da die Sensitivität der Parasiten geografisch und im Laufe der Zeit variieren kann, wird empfohlen bei der Anwendung von Mefloquin nationalen und internationalen Richtlinien zu folgen.

Nach der Behandlung einer durch *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* verursachten Mischform der Malaria mit Mefloquin sollte zur Elimination der Leberformen von *Plasmodium vivax* eine Rückfallchemoprophylaxe mit einem 8-Aminochinolin-Derivat (z.B. Primaquin, Pamaquin) durchgeführt werden.

Notfallbehandlung (Stand-by-Therapie)

Mefloquin wird auch als Stand-by-Medikation verschrieben, die im Notfall von den Reisenden selbst einzunehmen ist, wenn ein Verdacht auf Malaria besteht und innerhalb von 24 Stunden eine ärztliche Betreuung nicht möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wenn die Chemoprophylaxe mit Mefloquin versagt, sollen Ärzte sorgfältig bewerten, welches Malariamittel zur Behandlung angewendet werden soll. Hinsichtlich der Verwendung von Halofantrin siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5.

Chemoprophylaxe

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Mefloquin zur Chemoprophylaxe beträgt etwa 5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich.

Die erste Dosis sollte mindestens eine Woche vor der Ankunft in einem endemischen Gebiet eingenommen werden.

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

<u>Körpergewicht</u>	<u>Gesamtdosis</u>
5 - 20** kg	¼ Tablette
> 20 - 30 kg	½ Tablette
> 30 - 45 kg	¾ Tablette
> 45 kg	1 Tablette

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

** Erfahrungen mit Kindern unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht sind begrenzt. Die Dosierung für Kinder wird daher durch Extrapolation der empfohlenen Erwachsenendosis ermittelt.

Zeitlicher Ablauf der Chemoprophylaxe:

- 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.
- Um das Risiko einer Malaria nach Verlassen des Malariagebietes zu reduzieren, soll die Chemoprophylaxe noch für 4 zusätzliche Wochen fortgesetzt werden; 4 Dosen, eingenommen in wöchentlichem Abstand.

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 daher 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 selben 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 Dosierungsanweisungen

Bei Last-Minute-Reisen in Gebiete mit einem hohen Infektionsrisiko, wenn nicht eine Woche vor der Ankunft im Endemiegebiet mit der Einnahme der Chemoprophylaxe begonnen werden kann, sollte eine "Aufbaudosis" verabreicht werden. Diese besteht in der wöchentlichen Dosis, die täglich während drei aufeinander folgenden Tagen eingenommen wird. Danach wird in wöchentlichen Abständen die übliche Dosis empfohlen.

Tabelle 2: Aufbaudosis - Dosierungsschema

<u>Zeitschema</u>	<u>Dosierung</u>
1. Tag	erste Dosis
2. Tag	zweite Dosis
3. Tag	dritte Dosis
danach	normale Wochendosis

Die Verabreichung einer Aufbaudosis kann mit einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein.

Patienten, die innerhalb von 2 Stunden nach der Tabletteneinnahme erbrechen, sollen nach Abklingen des Brechreizes im Anschluss an eine Mahlzeit die Dosis nochmals einnehmen.

Therapie

Dosierung

Die empfohlene therapeutische Gesamtdosis von Mefloquin beträgt 20 - 25 mg/kg Körpergewicht.

Tabelle 3: Empfohlene therapeutische Gesamtdosen von Lariam, Tabletten in Abhängigkeit vom Körpergewicht (es handelt sich nachfolgend um Dosierungsbeispiele; die Dosierung soll nach Körpergewicht erfolgen: 20 - 25 mg/kg Körpergewicht/Behandlung).

Körpergewicht	Gesamtdosis	Aufteilung der Dosis (*)
5 - 10 kg	½ - 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 beschränkt.

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

Spezielle Dosierungsanweisungen

Mefloquin ist zur Therapie der unkomplizierten *P. falciparum* Malaria indiziert. Es ist anerkannte Praxis, *P. falciparum* Malaria mittels einer Kombinationstherapie zu behandeln. Da die Sensitivität der Parasiten geografisch und im Laufe der Zeit variieren kann, wird empfohlen bei der Anwendung von Mefloquin nationalen und internationalen Richtlinien zu folgen.

Eine Artemisinin-Kombinationstherapie (ACT) wird als Standard zur Behandlung der *P. falciparum* Malaria empfohlen, unabhängig des geografischen Gebietes, in dem die Erkrankung eintritt. Mefloquin ist als Kombinationspartner einer ACT-Therapie empfohlen.

Für teilimmune Personen, z.B. Bewohner von Malariagebieten, soll ebenfalls die empfohlene Standarddosierung angewendet werden.

Patienten, die innerhalb von 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme erbrechen, sollten eine zweite volle Dosis erhalten. Wenn das Erbrechen 30 - 60 Minuten nach der Einnahme auftritt, sollte die Hälfte der Dosis noch einmal gegeben werden.

Wenn ein vollständiger Behandlungszyklus mit Mefloquin nicht innerhalb von 48 - 72 Stunden zu einer Besserung führt, müssen therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden. Wenn eine Malaria während der Mefloquin-Chemoprophylaxe auftritt, sollte der Arzt sorgfältig erwägen, welches Antimalariamittel für die Behandlung eingesetzt werden soll.

Hinsichtlich des Gebrauches von Halofantrin siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Mefloquin kann nach einer mindestens 2 - 3-tägigen Initialbehandlung mit intravenösem Artesunat oder Chinin für die Therapie schwerer, akuter Malaria eingesetzt werden. Die möglichen Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) können weitgehend vermieden werden, wenn Mefloquin nicht früher als 12 Stunden nach der letzten Dosis von Chinin gegeben wird.

Nach der Behandlung einer durch *P. vivax* verursachten Malaria, sollte eine Rückfallprophylaxe mit einem 8-Aminochinolin-Derivat (z.B. Primaquin) in Betracht gezogen werden, um Leberformen des Parasiten zu eliminieren.

Notfallbehandlung („Stand-by“)

Mefloquin kann als Stand-by-Medikation verschrieben werden, wenn rasche ärztliche Versorgung innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome nicht verfügbar ist und Mefloquin nicht als Prophylaxe verwendet wurde.

Die Selbstbehandlung sollte mit einer Dosis von ungefähr 15 mg/kg begonnen werden: Für Patienten über 45 kg Körpergewicht bedeutet dies eine Dosis von 3 Lariam 250 mg - Tabletten. Wenn es nicht möglich sein sollte, ärztliche Hilfe innerhalb von 24 Stunden zu erhalten und keine schweren Nebenwirkungen auftreten, sollte der zweite Teil der therapeutischen Dosis (2 Tabletten bei Patienten über 45 kg Körpergewicht) 6 - 8 Stunden später eingenommen werden. Patienten über 60 kg sollten 6 - 8 Stunden nach der zweiten Dosis eine zusätzliche Tablette einnehmen (siehe auch oben "Dosierungsrichtlinien für die Therapie").

Patienten, die innerhalb von 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme erbrechen, sollten eine zweite volle Dosis erhalten. Wenn das Erbrechen 30 - 60 Minuten nach der Einnahme auftritt, sollte die Hälfte der Dosis noch einmal gegeben werden.

Die Patienten sollten angehalten werden, bei der ersten möglichen Gelegenheit einen Arzt aufzusuchen und dies auch dann zu tun, wenn sie der Meinung sind, wieder völlig hergestellt zu sein, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder zu entkräften.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Mefloquin hat einen bitteren und leicht brennenden Geschmack.

Die Tabletten sollen unzerkaut, mit sehr viel (mindestens ein Glas) Flüssigkeit und nach Möglichkeit nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Zur Verabreichung an kleine Kinder oder andere Personen, die nicht imstande sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, können diese zerdrückt und in einer kleinen Menge Wasser, Milch oder einem anderen Getränk aufgelöst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Lariam darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder verwandte Substanzen (z.B. Chinin, Chinidin) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- als Chemoprophylaxe bei Patienten mit aktiver Depression oder Depression in der Vorgeschichte, generalisierten Angstzuständen, Psychose, Suizidversuchen, suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten, Schizophrenie, anderen psychiatrischen Störungen oder Krampfanfällen jeglichen Ursprungs in der Vorgeschichte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- bei Patienten mit Schwarzwasserfieber (einer Komplikation der *Falciparum*-Malaria mit massiver intravaskulärer Hämolyse, welche Hämoglobinurie verursacht) in der Vorgeschichte.
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Aufgrund des Risikos einer potenziell tödlichen Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), darf Halofantrin nicht während einer Chemoprophylaxe oder Behandlung einer Malaria mit Mefloquin oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mefloquin-Dosis angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Mefloquin kann psychiatrische Symptome, wie Angststörungen, Paranoia, Depressionen, Halluzinationen und Psychosen, hervorrufen. Psychische Symptome wie Insomnie, 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 suchen sollen, damit Mefloquin durch eine alternative Malaria-Prophylaxe ersetzt werden kann.

Nebenwirkungen können auch nach Absetzen des Arzneimittels auftreten. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Reaktionen (z.B. Depressionen, Benommenheit oder Schwindel und Gleichgewichtsverlust) monatelang oder länger anhalten können, sogar nach Absetzen des Arzneimittels.

Um das Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, darf Mefloquin nicht zur Chemoprophylaxe bei Patienten mit psychiatrischen Störungen (aktive oder in der Vorgeschichte), wie Depression, Angstzustände, Schizophrenie oder andere psychiatrische Störungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen von leichten Hautausschlägen 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 Abweichungen 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 Abschnitt 4.5 und 5.2).

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

Es wurde während der Behandlung mit Mefloquin über Augenerkrankungen, einschließlich aber nicht begrenzt auf Optikusneuropathie und retinale Erkrankungen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 von 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 über Fälle von Agranulozytose und aplastischer Anämie während der Behandlung mit Mefloquin 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 Absenkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Mefloquin führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkung mit Impfungen

Wenn Lariam gleichzeitig mit oralem Typhus-Lebendimpfstoff verabreicht wird, lässt sich eine Abschwächung der Immunisierung nicht ausschließen.

Impfungen mit oral verabreichten, 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 periodische ophthalmologische Untersuchungen, durchgeführt werden.

Geografisches Resistenzmuster

Es gibt ein geografisches Resistenzmuster von *P. falciparum* gegenüber Malariamitteln und die Wahl eines geeigneten Mittels zur Malaria-Chemoprophylaxe kann je nach Region unterschiedlich sein. Eine Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Mefloquin ist berichtet worden, hauptsächlich in Teilen Südostasiens mit Mehrfachresistenzen. In einzelnen Regionen wurde eine Kreuzresistenz zwischen Mefloquin und Halofantrin sowie zwischen Mefloquin und Chinin beobachtet.

Grundsätzlich muss bei der Verordnung einer Malariachemoprophylaxe für Tropenreisende die Malariasituation, insbesondere auch die Resistenzproblematik (siehe auch Abschnitt 4.1) im jeweiligen Reiseland berücksichtigt werden. Wegen der Notwendigkeit einer Malariachemoprophylaxe mit Mefloquin und um über die jeweiligen geografischen Resistenzen Auskunft zu erhalten, sollen 3 - 4 Wochen vor Antritt der Reise aktuelle Informationen über das geografische Resistenzmuster von tropenmedizinischen Zentren eingeholt werden.

Hypoglykämie

Bei Patienten mit angeborener hyperinsulinämischer Hypoglykämie sollte die Möglichkeit einer Hypoglykämie berücksichtigt werden.

Nach der Behandlung einer durch *P. falciparum*/*P. vivax* verursachten Malaria-Mischinfektion sollte eine Rückfallprophylaxe mit einem 8-Aminochinolin-Derivat (z.B. Primaquin) in Betracht gezogen werden, um Leberformen von *P. vivax* zu eliminieren.

Ein absolut sicherer Schutz vor Malaria kann derzeit mit keinem der verfügbaren Malariamittel erreicht werden, allerdings wird durch eine gewissenhaft durchgeführte medikamentöse Chemoprophylaxe ein schwerer Krankheitsverlauf in der Regel vermieden.

Galaktose Intoleranz

Lariam Tabletten enthalten Laktose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Mefloquin und verwandten Substanzen (z.B. Chinin, Chinidin und Chloroquin) kann Abweichungen im EKG verursachen und das Risiko von Konvulsionen erhöhen.

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 4.5 und 5.2). Unter Mefloquin-Gabe allein wurde keine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet.

Sonstige Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Verabreichung von Mefloquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Erregungsleitung des Herzens beeinflussen (z.B. Antiarrhythmika, Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Antihistaminika oder H1-Blocker, trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine), könnte auch zu einer Verlängerung der QTc-Zeit beitragen. Zurzeit gibt es keine Daten, die eindeutig zeigen, dass die gemeinsame Verabreichung von Mefloquin und den letztgenannten Substanzen eine Wirkung auf die Herzfunktion hat.

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 eine verringerte Kontrolle der Anfälle 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 (z.B. Ketoconazol) die Pharmakokinetik bzw. den Metabolismus von Mefloquin beeinflussen und zu einer Absenkung oder 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. Impfungen mit oral verabreichten, attenuierten Lebendbakterien müssen mindestens 3 Tage vor der ersten Dosis Mefloquin abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 4.4).

Interaktionen mit Alkohol sind bisher nicht bekannt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch erwies sich Mefloquin an Ratten und Mäusen als teratogen und an Kaninchen als embryotoxisch.

Umfangreiche klinische Erfahrungen mit Lariam in der Chemoprophylaxe haben allerdings keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen erkennen lassen.

Aufgrund der hohen Gefährdung durch Malaria während der Schwangerschaft sollte deshalb 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 nur unter strikter Einhaltung der Indikationen.

Die Verwendung von Mefloquin zur Behandlung bei schwangeren Frauen ist auf die Behandlung von akuter unkomplizierter Malaria beschränkt, insofern Chinin kontraindiziert ist oder Chinin-resistente *Plasmodium-falciparum*-Parasiten vorliegen.

Eine ungeplante Schwangerschaft während der Malaria-Chemoprophylaxe mit Lariam wird jedoch 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 geringen Mengen in die Muttermilch über, die Wirkung auf den Säugling ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme 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 Benommenheit, Schwindel 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 geringen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass Benommenheit, Schwindel sowie Gleichgewichtsstörungen auch nach Absetzen des Arzneimittels über Monate oder länger andauern können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Gabe von Dosen für die Behandlung der akuten Malaria, können Nebenwirkungen von Mefloquin nicht von Symptomen der Krankheit selbst zu unterscheiden sein. Bei Chemoprophylaxe ist das Sicherheitsprofil von Mefloquin durch eine Dominanz von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen charakterisiert. Nebenwirkungen können auch nach Absetzen des Arzneimittels auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen von Mefloquin als Chemoprophylaxe sind Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. Übelkeit und Erbrechen sind in der Regel mild und können sich bei längerem Gebrauch, trotz steigender Plasmaspiegel, verringern. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Reaktionen (z.B. Depressionen, Benommenheit oder Schwindel und Gleichgewichtsverlust) monatelang oder länger anhalten können, sogar nach Absetzen des Arzneimittels.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt, basierend auf Daten nach der Markteinführung und einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 976 Patienten (483 Patienten mit Mefloquin und 493 Patienten mit Atovaquon/Proguanil behandelt [Overbosch et al. 2001]). Bei 139/483 (28,8 %) der Patienten unter Therapie mit Mefloquin und, im Vergleich dazu, bei 69/493 (14 %) der Patienten unter Therapie mit Atovaquon/Proguanil kam es zum Auftreten von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen. Die in der Tabelle aufgeführten Häufigkeiten basieren auf der doppelblinden randomisierten Studie.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgenden Konventionen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$) Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$ 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.	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^{c)}</i>	
Nicht bekannt	Agranulozytose, aplastische Anämie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems^{c)}</i>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit von leichten Hautereignissen bis zu Anaphylaxie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Nicht bekannt	Verminderter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen^{a),b),c)}</i>	
Sehr häufig	ungewöhnliche Träume, 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
<i>Erkrankungen des Nervensystems^{a),b),c)}</i>	

Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Enzephalopathie, Kranialnervenlähmung, Konvulsionen, Amnesie (manchmal langandauernd, für über 3 Monate), Synkope, Sprachstörung, Vergesslichkeit, Gleichgewichtsstörungen, Gangstörungen, periphere sensorische und motorische Neuropathie (einschließlich Parästhesie, Tremor und Ataxie), Somnolenz
Augenerkrankungen^{e)}	
Häufig	Sehstörungen
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

Herzerkrankungen^{e)}	
Nicht bekannt	AV-Block, Tachykardie, Palpitation, Bradykardie, unregelmäßige Herzfrequenz, Extrasystolen, andere vorübergehende Erregungsleitungsstörungen
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Kreislaufstörungen (Hypotonie, Hypertonie, Hitzegefühl)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^{e)}	
Nicht bekannt	Pneumonie, Pneumonitis mit möglicherweise allergischem Ursprung, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen
Nicht bekannt	Pankreatitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen^{e)}	
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 Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	
Nicht bekannt	Ödem, Brustschmerzen, Asthenie, Unwohlsein, Fatigue, 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 angehalten haben.

b) Siehe Abschnitt 4.8 c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 Malaria-Prophylaxe ersetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Schlafstörungen und ungewöhnliche Träume/Alpträume

Ungewöhnliche Träume und Insomnie stellen eine sehr häufige Nebenwirkung von 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-Warnung in Abschnitt 4.4).

Sowohl *In-vitro*- als auch *In-vivo*-Studien ergaben keine Hinweise auf eine Hämolyse im Zusammenhang mit einem G6PD-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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

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

Therapie

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, Methanolquinoline, ATC-Code: P01BC02

Wirkmechanismus

Mefloquin ist strukturell dem Chinin verwandt. Seine Wirkung beruht auf der Zerstörung der ungeschlechtlichen intraerythrozytären Formen der Malariaerreger beim Menschen (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*). Mefloquin ist auch gegen Malariaparasiten wirksam, die eine Resistenz gegen andere Malariamittel wie 4-Aminochinolin-Derivate (z.B. Chloroquin), Proguanil, Pyrimethamin und Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombinationen entwickelt haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppelblinden Studie erhielten nicht-immune Reisende, welche ein Malaria-endemisches Gebiet besuchten, Chemoprophylaxe mit Mefloquin (483 Probanden) und Atovaquon-Proguanil (493 Probanden). Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde als sekundärer Endpunkt der Studie ausgewertet. Die durchschnittliche Reisedauer betrug 2,5 Wochen; 79 % der Probanden bereisten Afrika. 1013 Probanden wurden initial randomisiert und erhielten Mefloquin (n=505) oder Atovaquon-Proguanil (n=508). 37 Probanden brachen die Studie aus verschiedensten Gründen ab. Von 976 Probanden, die eine oder mehrere Dosen der Studienmedikation erhielten, beendeten 966 (99 %) die Studie und 963 beendeten die 60-Tage-Follow-up-Periode mit Dokumentation der Wirksamkeitsdaten. Obwohl bei zehn Probanden (in jedem Studienarm fünf) Circumsporozoit-Antikörper identifiziert wurden, erkrankte keiner von diesen an Malaria (die minimale Wirksamkeit für Mefloquin und Atovaquon-Proguanil war 100 %). Insgesamt traten in dieser Studie keine Fälle von bestätigter Malaria auf (die maximale Wirksamkeit für Mefloquin und Atovaquon-Proguanil war 100 %). Das Studienergebnis zeigte, dass Mefloquin und Atovaquon-Proguanil eine ähnliche Wirksamkeit in der Chemoprophylaxe bei nicht-immunen Reisenden aufweisen.

Tabelle 7: Schätzung der minimalen und maximalen Wirksamkeit in der Malaria-Chemoprophylaxe

Ergebnisse	Mefloquin Probandenzahl	Atovaquon-Proguanil Probandenzahl
60-Tage-Wirksamkeitsdaten	477	486
Entwicklung von Circumsporozoit-Antikörpern	5	5
bestätigte Malaria	0	0
minimale Wirksamkeit, % (95 % KI)*	100 (48-100)	100 (48-100)
maximale Wirksamkeit, % (95 % KI)**	100 (99-100)	100 (99-100)

* minimale Wirksamkeit = $100 \times [1 - (\text{Anzahl der Probanden mit bestätigter Malaria}/\text{Anzahl der Probanden mit Circumsporozoit-Antikörpern})]$

** maximale Wirksamkeit = $100 \times [1 - (\text{Anzahl der Probanden mit bestätigter Malaria}/\text{Anzahl der Probanden mit 60-Tage Wirksamkeitsdaten})]$

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Mefloquin nach oraler Verabreichung wurde nicht bestimmt, da keine intravenöse Formulierung zur Verfügung steht. Die Bioverfügbarkeit der Tablette im Vergleich zu einer Trinklösung lag über 85 %. Die Anwesenheit von Nahrung erhöht das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption, was in einer 40%igen Zunahme der Bioverfügbarkeit resultiert.

Nach einmaliger oraler Verabreichung von Mefloquin wird die maximale Plasmakonzentration innerhalb von 6 - 24 (Median: etwa 17) Stunden erreicht. Die erreichte Plasmakonzentration in µg/l entspricht etwa der Dosis in mg (z.B. ca. 1.000 µg/l nach einer einmaligen Dosis von 1.000 mg). Bei wöchentlicher Einnahme von 250 mg sind im Fließgleichgewicht nach 7 - 10 Wochen maximale Plasmakonzentrationen von 1.000 - 2.000 µg/l gefunden worden.

Verteilung

Bei gesunden Erwachsenen beträgt das apparente Verteilungsvolumen ungefähr 20 l/kg, was auf eine ausgedehnte Gewebsverteilung hinweist. Die Mefloquinkonzentration kann in befallenen Erythrozyten ein Erythrozyten/Plasma-Verhältnis von ungefähr 2 erreichen. Die Proteinbindung beträgt ca. 98 %. Eine Plasmakonzentration von 620 ng/ml Mefloquin wird für eine chemoprophylaktische Wirksamkeit von 95 % als notwendig betrachtet.

Mefloquin passiert die Plazentaschranke. Die Ausscheidung mit der Muttermilch scheint minimal zu sein (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Mefloquin wird weitgehend in der Leber durch das Cytochrom-P450 Enzymsystem metabolisiert. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten stark darauf hin, dass das Isoenzym CYP3A4 die am stärksten beteiligte Isoform darstellt. Es wurden beim Menschen 2 Metaboliten von Mefloquin identifiziert. Der Hauptmetabolit 2,8-bis-Trifluoromethyl-4-Chinolincarbonsäure ist gegen *P. falciparum* inaktiv.

Bei Probanden erscheint der Hauptmetabolit im Plasma bereits 2 bis 4 Stunden nach einer einzelnen oralen Einnahme von Mefloquin. Die maximale Plasmakonzentration des Metaboliten, die etwa 50 % höher als diejenige von Mefloquin sein kann, wird nach 2 Wochen erreicht. Danach fällt die Plasmakonzentration des Hauptmetaboliten mit einer Geschwindigkeit ab, die mit derjenigen von Mefloquin vergleichbar ist. Die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) des Hauptmetaboliten ist 3- bis 5-mal höher als diejenige von Mefloquin. Der andere Metabolit, ein Alkohol, trat nur in minimalen Mengen auf.

Elimination

Die in einer Reihe von Studien an gesunden Erwachsenen bestimmte Eliminations-Halbwertszeit von Mefloquin lag zwischen 2 und 4 Wochen, mit einem Mittelwert von 3 Wochen. Die totale Clearance, die im Wesentlichen hepatisch determiniert ist, liegt in der Größenordnung von 30 ml/min. Die vorliegenden Daten belegen eine überwiegend biliäre und fäkale Ausscheidung von Mefloquin. Bei Probanden erreichte die Ausscheidung an unverändertem Mefloquin und die seines Hauptmetaboliten im Harn 9 % bzw. 4 % der verabreichten Dosis. Die Konzentration anderer Metaboliten (z.B. des entsprechenden Alkohols) war zu gering, um im Harn quantitativ bestimmt werden zu können.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Pharmakokinetik von Mefloquin kann bei akuter Malaria verändert sein.

Die Resorption von Mefloquin kann bei schwerkranken Patienten, z.B. solchen mit zerebraler Malaria, unvollständig sein.

Während einer Langzeitchemoprophylaxe bleibt die Halbwertszeit von Mefloquin unverändert.

Ältere Patienten

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Mefloquin wurden keine relevanten altersbezogenen Veränderungen beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Prüfungen durchgeführt, da Mefloquin nur zu einem geringfügigen Anteil renal ausgeschieden 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.

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft bestehen keine klinisch relevanten Änderungen der Pharmakokinetik von Mefloquin.

Bevölkerungsgruppen

Pharmakokinetische Unterschiede in verschiedenen ethnischen Populationen sind bekannt. Diese sind allerdings im Vergleich zum Immunstatus des Befallenen und der Sensitivität des Parasiten von untergeordneter Bedeutung.

Kinder und Jugendliche

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Mefloquin wurden keine relevanten altersbezogenen Veränderungen beobachtet. Die Dosis für Kinder wurde daher durch Extrapolation der empfohlenen Erwachsenenendosis ermittelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Tierversuch wurden beim 5- bis 20-fachen der menschlichen Erwachsenenendosis (bezogen auf kg Körpergewicht) an Ratten und Mäusen teratogene und an Kaninchen embryotoxische Effekte beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammonium-Kalzium-Alginat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Laktose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymerisat (Poloxamer 3800) und Talk.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Blisterpackungen mit 8 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18216

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Februar 1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig