

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мефлохин, 250 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мефлохин.

Каждая таблетка содержит 250 мг мефлохина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, двояковыпуклые, с риской с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Мефлохин показан к применению у детей от 3 месяцев (или массой тела более 5 кг) и взрослых для:

- лечения легких и среднетяжелых форм малярии, вызванной штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомаларийным препаратам, *P. vivax* и малярии смешанной этиологии. Учитывая то, что чувствительность возбудителя может варьироваться с течением времени и в зависимости от географического района, рекомендуется соблюдать указания национальных и международных руководств.
- профилактики малярии у лиц, выезжающих в опасные по малярии регионы, особенно в регионы с высоким риском инфицирования штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомаларийным препаратам.
- неотложной терапии (самопомощь): самостоятельный прием в качестве неотложной терапии при подозрении на малярию, если получить срочную медицинскую помощь не представляется возможным.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования***Профилактика***

Если в ходе профилактики, проводимой с помощью препарата Мефлохин, развивается малярия, врач должен тщательно продумать какой препарат выбрать для терапии. О назначении галофантрина см. разделы 4.3. и 4.5.

Стандартный режим дозирования

Первый раз препарат следует принять не менее чем за неделю до прибытия в эндемичный по малярии регион. Ежедневные дозы препарата Мефлохин следует принимать всегда в один и тот же день недели.

Чтобы уменьшить риск заболевания малярией после выезда из эндемичного региона, профилактику продолжают еще в течение 4 недель. Если пациент принимает другие лекарственные средства, желательно начинать профилактику за 2-3 недели до отъезда, чтобы убедиться в хорошей переносимости одновременно принимаемых препаратов (см. раздел 4.5.).

Взрослым 1 раз в неделю:

- с массой тела более 45 кг – 5 мг/кг (250 мг - 1 таблетка);
- с массой тела 30-45 кг – 3/4 таблетки.

Дозирование в особых случаях

В случае если прием препарата для профилактики не был начат как минимум за неделю до прибытия в эндемичный по малярии регион, необходимо назначить ударную дозу препарата, равную недельной дозе препарата Мефлохин, принимаемой ежедневно в течение 3 дней, а затем перейти на стандартный режим дозирования. Применение ударных доз препарата повышает вероятность возникновения нежелательных явлений (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Лечение

Мефлохин предназначен для лечения неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*. общепринятой практикой является применение комбинированной терапии при неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*. Так как чувствительность возбудителя может варьироваться с течением времени и в зависимости от географического района, рекомендуется соблюдать указания национальных и международных руководств в ходе терапии.

Если полный курс лечения препаратом Мефлохин через 48-72 часа не приводит к улучшению состояния пациента, необходимо решить вопрос о назначении другого средства.

Стандартный режим дозирования

Рекомендованная суммарная терапевтическая доза мефлохина составляет 20-25 мг/кг.

Масса тела (кг)	Суммарная доза	Распределение дозы на приемы*
30-45	3-4 таблетки	2+2 таблетки
45-60	5 таблеток	3+2 таблетки
>60	6 таблеток	3+2+1 таблетки

* Распределение суммарной терапевтической дозы на 2-3 приема с интервалом 6-8 часов может уменьшить частоту и степень тяжести нежелательных реакций.

Опыта применения суммарных доз, превышающих 6 таблеток, у лиц с избыточной массой тела нет.

Дозирование в особых случаях

Для лиц с частичным иммунитетом против малярии, например, жителей эндемичных по малярии регионов, может оказаться достаточной меньшая суммарная доза.

Если в пределах 30 минут после приема препарата у больного возникла рвота, следует повторно принять полную дозу препарата Мефлохин. Если рвота возникает через 30-60 минут после приема, дополнительно назначают половину дозы.

После лечения малярии, вызванной *P. vivax*, для устранения печеночных форм плазмодиев показана профилактика рецидивов с помощью препаратов, являющихся производными 8-аминохинолина (например, примахина).

При тяжелой острой малярии препарат Мефлохин можно назначать после начального внутривенного курса терапии хинином длительностью не менее 2-3 дней. Большинство лекарственных взаимодействий, приводящих к развитию нежелательных реакций (см. раздел 4.8.), можно предотвратить, если принимать препарат Мефлохин не менее чем через 12 часов после введения последней дозы хинина.

В регионах с полирезистентными возбудителями малярии может быть целесообразным начальное лечение артемисинином или его производными, за которым следует по возможности терапия препаратом Мефлохин.

Самостоятельная неотложная терапия

Самостоятельную неотложную терапию препаратом Мефлохин проводят в том случае, если получить срочную медицинскую помощь в течение 24 часов после возникновения симптомов не представляется возможным.

Начальная доза препарата Мефлохин – 15 мг/кг. Таким образом, для больных с массой тела 45 кг и более - 3 таблетки (750 мг). Если медицинская помощь продолжает оставаться недоступной в течение 24 часов и отсутствуют тяжелые побочные реакции, то через 6-8 часов можно принять вторую часть суммарной терапевтической дозы (для больных с массой тела 45 кг и более - 2 таблетки, 500 мг). Больные с массой тела более 60 кг через 6-8 часов после повторного приема должны принять еще одну таблетку. Для подтверждения или исключения предположительного диагноза больным следует рекомендовать обращаться к врачу даже в том случае, если после самостоятельного лечения они чувствуют себя полностью выздоровевшими.

Дети

Дети в возрасте 0 до 3 месяцев (или с массой тела менее 5 кг)

Препарат противопоказан у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (см. раздел 4.3.).

Профилактика

Дети с массой тела 5-10 кг

1/8 таблетки (приблизительная часть таблетки из расчета 5 мг/кг массы тела) 1 раз в неделю.

Точные дозы препарата для детей с массой тела менее 10 кг по возможности должны готовиться и выдаваться фармацевтами.

Дети с массой тела 10-20 кг

1/4 таблетки 1 раз в неделю.

Дети с массой тела 20-30 кг

1/2 таблетки 1 раз в неделю.

Дети с массой тела от 30 кг

Режим дозирования для детей с массой тела от 30 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

Лечение

Рекомендованная суммарная терапевтическая доза мефлохина составляет 20-25 мг/кг.

Дети с массой тела 5-10 кг

½-1 таблетка однократно.

Дети с массой тела 10-20 кг

1-2 таблетки однократно.

Дети с массой тела 20-30 кг

2-3 таблетки (2+1 таблетка - распределение суммарной терапевтической дозы на 2 приема с интервалом 6-8 часов может уменьшить частоту и степень тяжести побочных действий).

Дети с массой тела от 30 кг

Режим дозирования для детей с массой тела от 30 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутрь, после приема пищи, запивая большим количеством жидкости (не менее 200 мл), в 2-3 приема.

Мефлохин имеет горький и слегка жгучий вкус. Таблетки следует глотать целиком. При назначении детям или лицам, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно растолочь и растворить в небольшом количестве воды, молока или другого напитка.

Вплоть до приема таблетки не следует вынимать из блистера, поскольку они чувствительны к влаге.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мефлохину или близким к нему лекарственным средствам (хинину, хинидину) (см. раздел 4.5.), или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Совместное применение с галофантрином, прием галофантрина после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего (см. раздел 4.5.);
- Совместное применение с кетоконазолом, прием кетоконазола после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего (см. раздел 4.5.);
- Применение с профилактической целью при активной форме депрессии и тяжелых психических расстройствах, судорогах, в том числе в анамнезе (см. раздел 4.4.);
- Детский возраст до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (опыт применения препарата ограничен).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью назначать препарат:

- *при печеночной недостаточности.* У пациентов с нарушениями функции печени возможно замедленное выведение мефлохина, что может привести к увеличению концентраций последнего в плазме крови и повышению риска развития нежелательных реакций (см. разделы 4.8. и 5.2.).
- *при эпилепсии.* Препарат Мефлохин может увеличить риск судорог у больных эпилепсией. Следовательно, таким пациентам препарат можно назначать только с целью лечения и при наличии абсолютных показаний к его применению (см. также раздел 4.5.).
- *при психических заболеваниях (см. раздел 4.3.).*
- *при заболеваниях сердца.*
- *пациентам в возрасте старше 65 лет.*
- *в комбинации с хинином и хинидином (см. разделы 4.3. и 4.5.).* После приема хинина или хинидина принимать мефлохин можно не раньше, чем через 12 часов.

При профилактическом назначении в течение длительного времени (прием препарата более 1 года нежелателен) необходим периодический анализ показателей функции печени и офтальмологическое обследование.

Профиль безопасности мефлохина при профилактическом применении характеризуется преобладанием нейропсихических реакций, таких как: тревога, депрессия, беспокойство или спутанность сознания (см. раздел 4.8.). В случае

возникновения данных нежелательных явлений терапию препаратом Мефлохин следует отменить и назначить другой препарат.

Из-за большого периода полувыведения мефлохина нежелательные реакции могут развиваться или сохраняться вплоть до нескольких недель после последнего приема препарата. У небольшого числа пациентов были описаны случаи психоневротических нарушений (включая депрессию, головокружение и вертиго, а также потерю равновесия), которые наблюдались в течение нескольких месяцев или более после прекращения приема продолжавшиеся в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата.

При применении мефлохина сообщалось о случаях нарушений со стороны органа зрения (см. раздел 4.8.), в том числе о нейропатии зрительного нерва и поражении сетчатки (включая макулопатию). При возникновении нарушений зрения лечащему врачу следует рассмотреть вопрос о возможности продолжения лечения препаратом Мефлохин.

В случае развития симптомов полинейропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и/или слабость, лечение препаратом должно быть прекращено.

Выбор препарата для профилактики малярии зависит от резистентности к нему *P. falciparum* в конкретном регионе (см. раздел 5.1.).

При применении препарата сообщалось о случаях агранулоцитоза и апластической анемии (см. раздел 4.8.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Хинин, хинидин и хлорохин (см. разделы 4.2., 4.3. и 4.4.)

Одновременный прием препарата Мефлохин и хинина, хинидина и хлорохина может вызвать изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и увеличить риск развития судорог.

Галофантрин (см. разделы 4.2. и 4.3.)

Применение галофантрина одновременно с препаратом Мефлохин, а также в течение 15 недель после последней принятой дозы препарата Мефлохин, приводит к существенному удлинению интервала QTc (интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, вычисляется по формуле: $QTc = QT / RR^{1/2}$, где RR - промежуток времени между соседними зубцами R на ЭКГ, равный продолжительности сердечного цикла).

Кетоконазол (см. раздел 4.3.)

Одновременный прием препарата Мефлохин и кетоконазола увеличивает концентрации мефлохина в плазме и период его полувыведения. Назначение кетоконазола одновременно с препаратом Мефлохин, а также в течение 15 недель после последней принятой дозы

препарата Мефлохин, может привести к удлинению интервала QTc. При терапии только мефлохином клинически значимого удлинения QTc не бывает.

Препараты, влияющие на сердечную проводимость

Одновременный прием других препаратов, влияющих на сердечную проводимость (антиаритмических средств, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, антигистаминных средств, в частности блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, трициклических антидепрессантов и фенотиазинов) также теоретически может играть роль в удлинении интервала QTc. Влияние одновременного применения мефлохина и вышеперечисленных препаратов на сердечную функцию окончательно не установлено.

Противосудорожные средства

Мефлохин снижает эффективность противосудорожных препаратов (вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенobarбитала или фенитоина), уменьшая их концентрации в плазме. Необходимо контролировать концентрацию препаратов в плазме. В некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы противосудорожных препаратов.

Вакцины

Препарат Мефлохин может снижать иммуногенность пероральных живых брюшнотифозных вакцин при одновременном приеме, поэтому вакцинацию живыми ослабленными вакцинами нужно завершать не менее чем за 3 дня до первого приема препарата Мефлохин.

Другие лекарственные взаимодействия препарата Мефлохин неизвестны. Но лица, получающие другие препараты, в частности, антикоагулянты или гипогликемические средства, перед отъездом в эндемичный регион должны пройти медицинский контроль.

Другие возможные взаимодействия

Мефлохин не является ингибитором или индуктором цитохрома P450. Следовательно, можно ожидать, что метаболизм препаратов, назначаемых одновременно с мефлохином, останется неизменным. Однако ингибиторы изофермента CYP3A4 могут изменять фармакокинетику и метаболизм мефлохина, что может привести к увеличению концентрации мефлохина в плазме и возможному развитию нежелательных реакций. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении мефлохина и ингибиторов изофермента CYP3A4. Индукторы изофермента CYP3A4 также могут изменять фармакокинетику и метаболизм мефлохина, что может привести к уменьшению концентраций мефлохина в плазме.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Проведенное исследование с участием здоровых добровольцев показало, что одновременный прием кетоконазола, сильного ингибитора изофермента CYP3A4, и мефлохина приводил к увеличению концентраций последнего в плазме и периода его полувыведения.

Индукторы изофермента CYP3A4

Длительное применение рифампицина, мощного индуктора изофермента CYP3A4, приводило к уменьшению концентрации мефлохина в плазме и периода его полувыведения.

Субстраты и ингибиторы Р-гликопротеина

Мефлохин является ингибитором Р-гликопротеина согласно исследованиям *in vitro*. Поэтому нельзя исключить возможность лекарственного взаимодействия мефлохина с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина или имеющими способность изменять экспрессию этого транспортера. Клиническая значимость этого взаимодействия на настоящий момент неизвестна. В клинических исследованиях ритонавир, являющийся мощным ингибитором Р-гликопротеина и CYP3A4, не оказывал влияния на фармакокинетику мефлохина у здоровых добровольцев.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение только при условии применения надежной контрацепции в течение всего времени приема мефлохина и 3-х месяцев после его последней дозы. Но при возникновении беременности на фоне химиопрофилактики малярии препаратом Мефлохин показаний к ее прерыванию нет.

Беременность

При назначении мефлохина в дозах, в 5-20 раз превышающих терапевтические для человека, он оказывал тератогенное действие у мышей и крыс и эмбриотоксическое действие у кроликов. Однако, опыт клинического применения мефлохина не выявил у него никаких эмбриотоксических или тератогенных эффектов.

Тем не менее, препарат Мефлохин следует назначать в первом триместре беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При назначении мефлохина беременным женщинам следует обращаться к действующим международным руководствам (например, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)).

Лактация

Активность небольших количеств мефлохина, попадающих в грудное молоко, неизвестна (см. раздел 5.2.). У детей на грудном вскармливании, матери которых принимали мефлохин, побочные реакции не отмечены.

При назначении мефлохина кормящим матерям следует обращаться к действующим международным руководствам (например, ВОЗ).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В дозах, назначаемых для лечения острой малярии, препарат Мефлохин может давать побочные реакции, сходные с симптомами основного заболевания. Самые частые побочные действия во время профилактики препаратом Мефлохин обычно слабо выражены и могут уменьшаться при продолжении применения препарата вне зависимости от увеличивающейся концентрации препарата в плазме: тошнота, рвота, головокружение. Профиль безопасности мефлохина при профилактическом применении характеризуется преобладанием нейropsychических реакций (см. раздел 4.4.).

Нежелательные явления, связанные с применением мефлохина во время клинических исследований, представлены в разделе 5.1.

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В связи с длительным присутствием препарата на рынке, данные, представленные в указанном ниже списке нежелательных реакций, отражают частоту встречаемости по частоте полученных сообщений, а не по частоте случаев, наблюдавшихся в контролируемых исследованиях.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения.

Нечасто: лейкопения, лейкоцитоз.

Частота неизвестна: агранулоцитоз и апластическая анемия.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия.

Психические нарушения

Очень часто: нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения).

Часто: возбуждение, беспокойство, тревога, депрессия, агрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки, спутанность сознания, галлюцинации, биполярное расстройство, психотические реакции, включая бредовое расстройство, деперсонализацию и манию, паранойя.

Нечасто эти симптомы сохранялись в течение длительного времени после прекращения применения мефлохина (см. раздел 4.4.).

Сообщалось о случаях суицида, суицидальных мыслей, поведения с риском нанесения себе ущерба, например, суицидальные попытки!

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость.

Часто: обмороки, нарушение памяти, сенсорные и моторные невропатии (включая парестезии, тремор, атаксию), судороги.

Нечасто: энцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушения зрения.

Частота неизвестна: затуманивание зрения, катаракта, поражения сетчатки и нейропатия зрительного нерва с возможностью отсроченного проявления, как во время, так и после окончания терапии (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Очень часто: вертиго.

Часто: нарушение слуха, вестибулярные нарушения, включая звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, аритмия, экстрасистолы, другие транзиторные нарушения сердечной проводимости.

Нечасто: АВ-блокада.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: нарушения кровообращения (снижение, повышение артериального давления, приливы).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Очень редко: пневмония, пневмонит (возможно аллергической этиологии).

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, диарея, боль в животе, рвота.

Часто: диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: нарушения функции печени, связанные с применением препарата (от бессимптомного транзиторного повышения активности трансаминаз до печеночной недостаточности) (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь, экзантема, эритема, крапивница, зуд, алопеция, гипергидроз.

Нечасто: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечная слабость, мышечные судороги, миалгия, артралгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: отек, боль в груди, слабость, плохое самочувствие, утомляемость, озноб, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: транзиторное повышение активности трансаминаз (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации
(Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 (499) 578-06-70, + 7 (499) 578-02-20, + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы: в случаях передозировки мефлохином симптомы, упомянутые в разделе 4.8, могут быть более выраженными.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противопротозойные средства; противомалярийные средства; метанолхинолины.

Код АТХ: P01BC02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты: Мефлохин действует на бесполое внутриклеточные эритроцитарные формы возбудителей малярии человека *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, на циркулирующие шизонты *Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale*. Не активен в отношении печеночных стадий паразитов.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность

Эффективен в отношении возбудителей малярии, устойчивых к другим противомалярийным препаратам, например, хлорохину, прогуанилу, пириметамину и комбинации пириметамин с сульфонамидами. Для *P. falciparum* возможно развитие резистентности к мефлохину в основном в Юго-Восточной Азии. В некоторых регионах отмечена перекрестная резистентность между мефлохином и галофантрином, мефлохином и хинином. Для получения актуальной информации о резистентности в различных географических регионах необходимо проконсультироваться с национальными экспертными организациями (см. раздел 4.4.).

Безопасность

Указанные ниже данные о нежелательных реакциях приведены на основании клинических исследований мефлохина.

По данным исследований нежелательные явления со стороны нервной системы и психической сферы возникали у 28,8 % пациентов, получавших мефлохин, по сравнению с 14 % пациентов, получавших атоваквон в комбинации с прогуанилом. Серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, в обеих группах не наблюдалось.

Нежелательные явления, связанные с применением мефлохина*

Явление	Мефлохин n=483 Число (%)	Атовакон-прогуанил n=483 Число (%)
Любое нежелательное явление	204 (42.2)	149 (30.2)
Любое нейропсихическое явление	139 (28.8)	69 (14)
- Необычные и яркие сновидения	66 (13.7)	33 (6.7)
- Бессонница	65 (13.5)	15 (3)
- Головокружение или вертиго	43 (8.9)	11 (2.2)
- Нарушения зрения	16 (3.3)	8 (1.6)
- Тревога	18 (3.7)	3 (0.6)
- Депрессия	17 (3.5)	3 (0.6)
Любое явление со стороны желудочно-кишечного тракта	94 (19.5)	77 (15.6)
- Диарея	34 (7)	37 (7.5)
- Тошнота	40 (8.3)	15 (3)
- Боль в животе	23 (4.8)	26 (5.3)
- Язвы в полости рта	17 (3.5)	29 (5.9)
- Рвота	9 (1.9)	7 (1.4)
Головная боль	32 (6.6)	19 (3.9)
Зуд	15 (3.1)	12 (2.4)

*Средняя продолжительность лечения $\pm$ СО составляла 53 ± 16 дней при применении мефлохина и 28 ± 8 дней при применении атовакона-прогуанила.

Нежелательные явления, связанные с применением мефлохина, ограниченные периодом лечения*

Явление	Мефлохин n=483 Число (%)	Атовакон-прогуанил n=483 Число (%)
Любое явление в период лечения	24 (5)	6 (1.2)
Любое нейропсихическое явление	19 (3.9)	3 (0.6)
- Бессонница	12 (2.5)	2 (0.4)
- Тревога	9 (1.9)	1 (0.2)
- Необычные или яркие сновидения	7 (1.4)	1 (0.2)
- Головокружение или вертиго	7 (1.4)	1 (0.2)
- Депрессия	3 (0.6)	0 (0)
- Нарушения концентрации	3 (0.6)	0 (0)

-Другое	3 (0.6)	0 (0)
-Нарушения зрения	4 (0.8)	0 (0)
Любое явление со стороны желудочно-кишечного тракта	7 (1.4)	1 (0.2)
Головная боль	6 (1.2)	1 (0.2)
Зуд	6 (1.2)	2 (0.4)

*Средняя продолжительность лечения $\pm$ СО составляла 53 ± 16 дней при применении мефлохина и 28 ± 8 дней при применении атоваквона-прогуанила.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что препарат не вызывает гемолиза, связанного с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность мефлохина после приема внутрь не оценивалась (отсутствует внутривенная форма выпуска). Биодоступность таблетированной формы составляет свыше 85 % от таковой при приеме раствора внутрь. Прием пищи существенно ускоряет скорость и увеличивает степень всасывания на 40 %. Среднее время достижения максимальной концентрации мефлохина после разового приема - 17 часов (6-24 часа). Максимальные концентрации в плазме в мкг/л примерно равны принятой дозе в мг (например, разовый прием 1000 мг дает максимальную концентрацию около 1000 мкг/л). После приема 250 мг один раз в неделю равновесная максимальная плазменная концентрация, равная 1000-2000 мкг/л, достигается через 7-10 недель. Для достижения 95 % эффективности профилактики необходима концентрация мефлохина в крови, равная 620 нг/мл.

Распределение

Объем распределения мефлохина 20 л/кг, что указывает на проникновение препарата во многие ткани. Накапливается в эритроцитах, внутри которых находятся малярийные паразиты, в концентрациях примерно вдвое превышающих плазменные. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Выведение с грудным молоком, по-видимому, минимальное (см. раздел 4.6.). Связь препарата с белками плазмы 98 %.

Биотрансформация

Метаболизм мефлохина большей частью осуществляется в печени при участии цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что мефлохин метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4 с образованием 2 метаболитов: основного метаболита - 2,8-бис-трифторметил-4-хинолиновой карбоксикислоты и спирта. Основной метаболит неактивен в отношении *P. falciparum*, появляется в плазме через 2-4 часа после разового

перорального приема препарата, его максимальные концентрации в плазме на 50 % превышают таковые мефлохина и достигаются через 2 недели. После этого снижение концентраций основного метаболита и мефлохина в плазме происходит с одинаковой скоростью. Площадь под кривой «концентрация-время» основного метаболита в 3-5 раз превышает аналогичный показатель для исходного препарата. Другой метаболит, спирт, присутствует в очень малых количествах.

Элиминация

Средний период полувыведения мефлохина - 3 недели (от 2 до 4 недель), не меняется при проведении длительной противомаларийной профилактики. Выводится в виде продуктов метаболизма преимущественно с желчью и калом. Общий клиренс, большую часть которого составляет печеночный, равен 30 мл/мин. Выведение неизмененного мефлохина и его основного метаболита почками составляет около 9 % и 4 %, соответственно. Другие метаболиты в моче не обнаруживаются.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические исследования у больных с почечной недостаточностью не проводились, поскольку с почками выводится очень малое количество препарата. В сколько-нибудь значимых количествах мефлохин и его основной метаболит с помощью гемодиализа не выводятся. Коррекции дозы для больных на гемодиализе не требуется.

Печеночная недостаточность

У больных с нарушением функции печени выведение мефлохина может замедляться, вследствие чего концентрации препарата в плазме повышаются (см. раздел 4.4.).

Лица пожилого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетику мефлохина.

Беременность

Беременность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику мефлохина.

Раса

Фармакокинетические различия имеют очень небольшое клиническое значение по сравнению с иммунным статусом инфицированного пациента и чувствительностью возбудителя.

Дети

Возраст не влияет на фармакокинетику мефлохина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К-25

Кросповидон

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки по 4 таблетки или по 1 или 4 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Мефлохин с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Телефон: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр
«Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ
«Фармзащита» ФМБА России)

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Телефон: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004583)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 12 февраля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мефлохин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>