

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕФЛОХИН

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мефлохин

Международное непатентованное наименование (МНН): Мефлохин

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: мефлохина гидрохлорид - 274,09 мг (в пересчете на основание – 250,00 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 193,41 мг, повидон К-25 - 25 мг, кросповидон - 2,5 мг, магния стеарат - 2,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 2,5 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: Противомаларийное средство.

Код АТХ: P01BC02

Фармакологическое действие

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. Эффективен в отношении возбудителей малярии, устойчивых к другим

противомалярийным препаратам, например, хлорохину, прогуанилу, пириметамину и комбинации пириметамин с сульфонидами. 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.

Препарат не вызывает гемолиза, связанного с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Фармакокинетика

Всасывание

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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Связь препарата с белками плазмы 98 %.

Метаболизм

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.

Выведение

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.

Фармакокинетика в особых случаях

При острой малярии могут наблюдаться изменения фармакокинетических параметров.

Дети и больные старческого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетику мефлохина.

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.

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.

Показания к применению

Лечение легких и среднетяжелых форм малярии, вызванной штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомалярийным 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.

Профилактика малярии у лиц, отъезжающих в опасные по малярии регионы, особенно в регионы с высоким риском инфицирования штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к другим противомалярийным препаратам.

Неотложная терапия (самопомощь): самостоятельный прием в качестве неотложной терапии при подозрении на малярию, если получить срочную медицинскую помощь не представляется возможным.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мефлохину, любым компонентам препарата или близким к нему лекарственным средствам (хинину, хинидину).

Совместное применение с галофантрином, прием галофантрина после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.

Совместное применение с кетоконазолом, прием кетоконазола после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.

Применение с профилактической целью при активной форме депрессии и тяжелых психических расстройствах, судорогах (в т.ч. в анамнезе).

Детский возраст до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (опыт применения препарата ограничен).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе препарата лактозы).

С осторожностью

Печеночная недостаточность, эпилепсия, психические заболевания, заболевания сердца, возраст старше 65 лет. В комбинации с хинином и хинидином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

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

Период грудного вскармливания

Активность небольших количеств мефлохина, попадающих в грудное молоко, неизвестна. У детей на грудном вскармливании, матери которых принимали препарат Мефлохин, побочные реакции не отмечены.

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

Способ применения и дозы

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.

Профилактика

Стандартный режим дозирования

Взрослым и детям с массой тела более 45 кг – 5 мг/кг (250 мг, 1 таблетка) 1 раз в неделю. Взрослым и детям с массой тела 30-45 кг - 3/4 таблетки; 20-30 кг - 1/2 таблетки; 10-20 кг - 1/4 таблетки и при массе тела 5-10 кг - 1/8 таблетки (приблизительная часть таблетки из расчета 5 мг/кг массы тела).

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

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

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. 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Если в ходе профилактики, проводимой с помощью препарата Мефлохин, развивается малярия, врач должен тщательно продумать какой препарат выбрать для терапии. О назначении галофантрина см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Лечение

Стандартный режим дозирования

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

Масса тела (кг)	Суммарная доза	Распределение дозы на приемы*
5-10	½-1 таблетка	
10-20	1-2 таблетки	
20-30	2-3 таблетки	2+1 таблетки
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 побочных действий.

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

Дозирование в особых случаях

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.

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).

Если полный курс лечения препаратом Мефлохин через 48-72 часа не приводит к улучшению состояния больного, необходимо решить вопрос о назначении другого средства. Если в ходе профилактики, проводимой с помощью препарата Мефлохин, развивается малярия, врач должен тщательно продумать какой препарат выбрать для терапии. О назначении галофантрина см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

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 побочных реакций, 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.

Побочное действие

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 нейропсихических реакций (см. раздел «Особые указания»).

Указанные ниже данные о нежелательных реакциях приведены на основании клинических исследований препарата Мефлохин и постмаркетингового опыта применения препарата.

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 лекарственного препарата**

Явление	Мефлохин n=483 Число (%)	Атоваквон-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 атоваквона-прогуанила.

*Нежелательные явления, связанные с применением лекарственного препарата, 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	7 (1.4)	1 (0.2)

желудочно-кишечного тракта		
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.

Опыт пострегистрационного применения

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с классами систем органов и абсолютной частотой встречаемости по MedDRA. Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить частоту исходя из имеющихся данных). 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 со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия.

Нарушения психики

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, паранойю. Нечасто эти

симптомы сохранялись в течение длительного времени после прекращения применения мефлохина.

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.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

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).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Нечасто: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

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

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: транзиторное повышение активности трансаминаз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

Передозировка

Симптомы: см. раздел «Побочное действие», однако более выраженные.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременный прием препарата Мефлохин и хинина, хинидина и хлорохина может вызвать изменения на ЭКГ и увеличить риск развития судорог (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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) (см. раздел «Особые указания»). 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. 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 фенотиазин) также теоретически может играть роль в удлинении интервала QTc. Влияние одновременного применения мефлохина и вышеперечисленных препаратов на сердечную функцию окончательно не установлено.

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

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.

Особые указания

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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

После приема хинина или хинидина принимать мефлохин можно не раньше чем через 12 часов.

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.

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. 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, в том числе о нейропатии зрительного нерва и поражении сетчатки (включая макулопатию). При возникновении нарушений зрения следует

обратиться к лечащему врачу для рассмотрения вопроса 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 «Фармакологическое действие»). При применении препарата сообщалось о случаях агранулоцитоза и апластической анемии (см. раздел «Побочное действие»).

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.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, 250 мг.

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 применению в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

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

141402, Московская обл., г. Химки, Вашутинское ш., д.11

тел. (495) 789-65-55

Сайт: www.atompharm.ru

E-mail: info@atompharm.ru

Начальник отдела регистрации лекарственных средств
ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России



Я.В. Алхимова

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕФЛОХИН

наименование лекарственного препарата

таблетки, 250 мг

лекарственная форма, дозировка

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

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ___ » **090622** 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Противопоказания</p> <p>Повышенная чувствительность к мефлохину, любым компонентам препарата или близким к нему лекарственным средствам (хинину, хинидину).</p> <p>Совместное применение с галофантрином, прием галофантрина после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.</p> <p>Совместное применение с кетоконазолом, прием кетоконазола</p>	<p>Противопоказания</p> <p>Повышенная чувствительность к мефлохину, любым компонентам препарата или близким к нему лекарственным средствам (хинину, хинидину).</p> <p>Совместное применение с галофантрином, прием галофантрина после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.</p> <p>Совместное применение с кетоконазолом, прием кетоконазола</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.</p> <p>Применение с профилактической целью при активной форме депрессии и тяжелых психических расстройствах, судорогах (в т.ч. в анамнезе).</p> <p>Детский возраст до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (опыт применения препарата ограничен).</p> <p>Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе препарата лактозы).</p>	<p>после терапии мефлохином в течение 15 недель после отмены последнего.</p> <p>Применение с профилактической целью при активной форме депрессии и тяжелых психических расстройствах, судорогах (в т.ч. в анамнезе).</p> <p>Детский возраст до 3 месяцев или с массой тела менее 5 кг (опыт применения препарата ограничен).</p>
<p>Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами</p> <p>Во время лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.</p>	<p>Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами</p> <p>Во время лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.</p>
<p>Условия хранения</p> <p>В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.</p> <p>Хранить в недоступном для детей месте.</p>	<p>Условия хранения</p> <p>В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.</p> <p>Хранить в недоступном для детей месте.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Срок годности 3 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.</p>	<p>Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности.</p>
<p>Условия отпуска По рецепту.</p>	<p>Условия отпуска Отпускают по рецепту.</p>
<p>Производитель/организация, принимающая претензии Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России). 141402, Московская обл., г. Химки, Вашутинское ш., д.11 тел. (495) 789-65-55 Сайт: www.atompharm.ru E-mail: info@atompharm.ru</p>	<p>Производитель Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России). 141402, Московская обл., г. Химки, Вашутинское ш., д.11</p>
<p>Раздел отсутствовал в предыдущей версии ИМП</p>	<p>Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России). 141402, Московская обл., г. Химки, Вашутинское ш., д.11</p>

Старая редакция	Новая редакция
	тел. (495) 789-65-55 Сайт: www.atompharm.ru E-mail: info@atompharm.ru

Главный специалист отдела регистрации
лекарственных средств
ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России



С.А. Осокина