

Mephaquin Filmtabletten

Mepha Pharma AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Mefloquin als Mefloquinhydrochlorid.

Hilfsstoffe

Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, Lactose, hochdisperses Siliziumdioxid, Hypromellose, vorverkleisterte Stärke, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Talk, Titandioxid (E171).

Eine Filmtablette enthält 4.04 mg Natrium und 82 mg Lactose.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtablette mit Kreuzbruchrille (viertelbar) zu 250 mg Mefloquin (als Mefloquinhydrochlorid).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Prophylaxe, Therapie und Notfall-Behandlung («Stand-by») der Malaria

Prophylaxe: Die Chemoprophylaxe mit Mephaquin wird insbesondere bei Reisen in Gebieten empfohlen, in denen ein hohes Infektionsrisiko mit Stämmen von *P. falciparum* besteht, die gegen andere Malariamittel resistent sind.

Therapie: Mephaquin ist für die orale Behandlung von Malaria indiziert, insbesondere, wenn sie durch Stämme von *P. falciparum* verursacht ist, die gegen andere Antimalariamittel resistent sind. Es kann auch zur Behandlung von Malaria, die durch *P. vivax* oder durch eine Mischinfektion verursacht wurde, verwendet werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Notfall-Behandlung («Stand-by»): Mephaquin kann auch als Notfall-Medikation («Stand-by») zur Selbstbehandlung verschrieben werden, für den Fall, dass bei einer vermuteten Malariainfektion innerhalb von 24 Stunden kein Arzt erreichbar oder das Arzneimittel an Ort und Stelle nicht verfügbar ist.

Dosierung/Anwendung

Mefloquin hat einen bitteren und leicht brennenden Geschmack. Mephaquin Filmtabletten sollten ganz und vorzugsweise nach einer Mahlzeit mit mindestens einem Glas Flüssigkeit eingenommen werden.

Für die Verabreichung an Kleinkinder oder Personen mit Schluckschwierigkeiten können die Filmtabletten zerkleinert und in z.B. etwas Wasser oder Milch aufgelöst werden.

Prophylaxe

Übliche Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Mephaquin für die Prophylaxe beträgt einmal wöchentlich rund 5 mg/kg Körpergewicht:

| Körpergewicht | Dosis pro Woche |
|---------------|-------------------|
| 5-10 kg | 1/8 Filmtablette* |
| 10-20 kg | 1/4 Filmtablette |
| 20-30 kg | 1/2 Filmtablette |
| 30-45 kg | 3/4 Filmtablette |
| >45 kg | 1 Filmtablette |

* Ungefähre Filmtablettenfraktion basierend auf der Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht. Die exakte Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg sollte am besten durch den Apotheker zubereitet und abgegeben werden.

Die wöchentlichen Dosen sollten regelmässig und immer am gleichen Wochentag, vorzugsweise nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die erste Dosis muss mindestens eine Woche vor der Ankunft im Endemiegebiet eingenommen werden.

Die Erfahrungen mit Mephaquin bei Kindern unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht sind beschränkt. Die Dosierung für Kinder wurde daher durch Extrapolation der empfohlenen Erwachsenenendosis ermittelt (siehe «Pharmakokinetik»).

Spezielle Dosierungsanweisung

Bei Last-Minute-Reisen in Gebiete mit einem hohen Infektionsrisiko, wenn nicht eine Woche vor der Ankunft im Endemiegebiet mit der Einnahme der Prophylaxe begonnen werden kann, sollte eine «Sättigungsdosis» («Loading-Dose») verabreicht werden. Diese besteht in der wöchentlichen Dosis, die täglich während drei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen wird. Danach wird in wöchentlichen Abständen die übliche Dosis empfohlen.

| | |
|--------|-------------|
| 1. Tag | erste Dosis |
|--------|-------------|

| | |
|-------------------|---------------------|
| 2. Tag | zweite Dosis |
| 3. Tag | dritte Dosis |
| Eine Woche später | normale Wochendosis |

Die Verabreichung einer Sättigungsdosis kann mit einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Wirkungen verbunden sein.

In bestimmten Fällen, z.B. bei Erstanwendern von Mephaquin oder wenn der Reisende noch andere Arzneimittel einnimmt, kann es angezeigt sein, mit der Prophylaxe 3 Wochen vor Antritt der Reise zu beginnen. Auf diese Weise kann man sich vergewissern, dass Mephaquin bzw. die Arzneimittelkombination gut vertragen wird und gegebenenfalls Alternativen in Erwägung gezogen werden können (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen»).

Um das Risiko einer Malariaerkrankung nach dem Verlassen des Endemiegebietes herabzusetzen, muss die Prophylaxe über weitere 4 Wochen fortgesetzt werden, um therapeutisch wirksame Plasmaspiegel sicherzustellen.

Falls die Prophylaxe mit Mephaquin fehlschlägt, muss der Arzt sorgfältig abwägen, welches Malariamittel für die Behandlung eingesetzt werden soll. Hinsichtlich der Verwendung von Halofantrin (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen»).

Therapie

Übliche Dosierung

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

| Körpergewicht | Gesamtdosis | Aufteilung der Dosis(*) |
|---------------|--------------------------|-------------------------|
| 5-10 kg | 1/2-1 Filmlinientablette | |
| 10-20 kg | 1-2 Filmlinientabletten | |
| 20-30 kg | 2-3 Filmlinientabletten | 2 oder 2+1 |
| 30-45 kg | 3-4 Filmlinientabletten | 2+1 oder 2+2 |
| 45-60 kg | 5 Filmlinientabletten | 3+2 |
| >60 kg | 6 Filmlinientabletten | 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 Mephaquin bei Kindern unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht sind beschränkt.

Es gibt keine spezifischen Erfahrungen mit Dosierungen von mehr als 6 Filmlinientabletten bei sehr schweren Patienten.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Für teilimmune Personen, z.B. Bewohner von Malariagebieten, kann eine niedrigere Dosis genügen.

Patienten, die sich in einem Zeitraum von weniger als 30 Minuten nach der Verabreichung des Arzneimittels erbrechen, sollten eine zweite volle Dosis erhalten. Wenn das Erbrechen 30-60 Minuten nach der Verabreichung eintritt, sollte eine zusätzliche halbe Dosis gegeben werden.

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

Falls ein vollständiger Behandlungszyklus mit Mephaquin innerhalb von 48-72 Stunden zu keiner Besserung führt, sollte Mephaquin für eine weitere Behandlung nicht mehr eingesetzt werden; eine andere Therapie muss gewählt werden. Wenn sich während der Prophylaxe mit Mephaquin ein Malariaausbruch einstellen sollte, müssen die Ärzte sorgfältig abwägen, welches Malariamittel für die Therapie in Frage kommt. Hinsichtlich der Verwendung von Halofantrin siehe «Kontraindikationen», «Interaktionen».

Mephaquin kann bei schwerer akuter Malaria nach einem anfänglichen, mindestens 2-3 Tage dauernden i.v. Behandlungszyklus mit Chinin verabreicht werden. Zu unerwünschte Wirkungen führende Interaktionen können weitgehend vermieden werden, indem man einen Zeitabstand von mindestens 12 Stunden nach der letzten Chinindosis einhält.

In Gebieten mit multiresistenter Malaria kommt auch eine Initialbehandlung mit Artemisinin oder einem seiner Derivate (falls verfügbar) mit nachfolgender Verabreichung von Mephaquin in Betracht.

Notfallbehandlung («Stand-by»)

Mephaquin kann als Notfallmedikation verordnet werden, wenn unverzügliche ärztliche Betreuung innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome nicht verfügbar ist. Die Selbstbehandlung sollte mit einer Dosierung von etwa 15 mg/kg beginnen; für

Patienten mit einem Körpergewicht über 45 kg würde die Initialdosis also 3 Filmtabletten Mephaquin betragen. Sollte es nicht möglich sein, innerhalb von 24 Stunden ärztliche Hilfe zu bekommen, muss eine zweite Fraktion der therapeutischen Gesamtdosis nach 6-8 Stunden eingenommen werden (2 Filmtabletten für Patienten über 45 kg Körpergewicht), vorausgesetzt, dass keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind. Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 60 kg müssen 6-8 Stunden nach der zweiten Dosis eine weitere Filmtablette einnehmen (siehe «Dosierungsempfehlungen für die Therapie»).

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

Kontraindikationen

Die Anwendung von Mephaquin ist bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Mefloquin oder verwandte Substanzen (zum Beispiel Chinin und Chinidin) oder gegen einen der in dieser Darreichungsform eingesetzten Hilfsstoffe kontraindiziert.

Mephaquin sollte nicht zur Prophylaxe an Patienten mit einer akuten oder einer zurückliegenden Depression, einer generalisierten Angsterkrankung, Psychose, Schizophrenie, einer anderen schweren psychiatrischen Erkrankung oder Konvulsionen in der Anamnese verschrieben werden.

Wegen der Gefahr einer potentiell tödlichen Verlängerung des Q-T-Intervalls darf Halofantrin nicht gleichzeitig mit oder anschliessend an Mephaquin verabreicht werden. Es liegen keine Daten über die Verwendung von Mephaquin nach Halofantrin vor.

Die enzym-induzierende Wirkung von Hypericum-Extrakten kann zu einem Absinken der Mefloquin Plasmakonzentration und einem daraus folgenden Wirkungsverlust von Mephaquin führen. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Hypericum-Extrakten und Mephaquin kontraindiziert.

Dieses Phänomen kann auch bei gleichzeitiger Behandlung von Rifampicin und Mephaquin auftreten.

Die gleichzeitige Therapie mit Rifampicin und Mephaquin sollte auf Notfälle beschränkt bleiben.

Schwere Einschränkung der Leberfunktion.

Schwarzwasser-Fieber (Malaria mit Hämoglobinurie) in der Vorgeschichte.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Wie bei den meisten Arzneimitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen, die von leichten Hautausschlägen bis zur Anaphylaxie reichen können, nicht vorausgesagt werden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie beim Auftreten eines Hautausschlags die Einnahme abbrechen und einen Arzt aufsuchen sollten. Wegen der sehr hohen Halbwertszeit von Mefloquin ist - sofern erforderlich - ein möglichst frühzeitiges Abbrechen der Behandlung besonders wichtig.

Bei Epileptikern kann Mefloquin das Konvulsionsrisiko erhöhen. Daher soll das Arzneimittel bei diesen Patienten nur zur kurativen Behandlung und nur bei zwingender medizinischer Indikation eingesetzt werden (siehe «Interaktionen»).

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion kann sich die Elimination von Mefloquin verzögern, was zu höheren Plasmakonzentrationen führt und zu einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen.

Mefloquin kann psychiatrische Symptome wie Angst, Paranoia, Depression, Halluzinationen oder psychotisches Verhalten hervorrufen. Gelegentlich wurde berichtet, dass diese Symptome bis lange nach dem Absetzen von Mefloquin anhielten. Es wurde über seltene Fälle von suizidalen Gedanken oder Suizid berichtet, ein Bezug zur Verabreichung des Arzneimittels konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Um die Gefahr solcher unerwünschter Wirkungen zu verringern, sollte Mefloquin bei Patienten mit einer akuten oder einer zurückliegenden Depression, einer generalisierten Angsterkrankung, Psychose, Schizophrenie oder einer anderen schweren psychiatrischen Erkrankung nicht zur Prophylaxe angewendet werden.

Bei der Anwendung zur Chemoprophylaxe ist das Sicherheitsprofil von Mefloquin durch das Vorherrschen von unerwünschten neuropsychiatrischen Wirkungen gekennzeichnet. Falls während der prophylaktischen Verwendung von Mephaquin psychiatrische Symptome wie Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Träume oder Alpträume, akute Angst, Depression, Unruhe oder Verwirrtheit auftreten sollten, können diese die Vorstufe eines ernsteren Symptoms darstellen. In diesen Fällen muss das Arzneimittel abgesetzt und ein anderes prophylaktisches Mittel empfohlen werden. Wegen der langen Halbwertszeit von Mefloquin können unerwünschte Reaktionen auf Mephaquin mehrere Wochen nach dem Absetzen des Arzneimittels auftreten oder andauern. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass Benommenheit oder Schwindel sowie Gleichgewichtsstörungen noch Monate nach dem Absetzen des Arzneimittels anhalten können.

Während der Behandlung mit Mefloquin sind Augenerkrankungen aufgetreten, unter anderem Optikusneuropathie und Netzhautanomalien. Jeder Patient, der mit einer Sehstörung vorstellig wird, sollte an den behandelnden Arzt überwiesen werden, da bei bestimmten Erkrankungen unter Umständen ein Abbruch der Behandlung mit Mephaquin erforderlich ist.

Über Fälle von sensorischen und motorischen Neuropathien wurde berichtet. Mephaquin sollte abgesetzt werden bei Auftreten von Symptomen einer Neuropathie wie z.B. brennende Schmerzen, Dysästhesien, Hypästhesien und/oder Muskelschwäche, um irreversiblen Schäden vorzubeugen.

Die Erfahrungen mit Mephaquin bei Kindern unter drei Monaten oder mit einem Körpergewicht von weniger als 5 kg sind beschränkt.

Wegen des Risikos einer potentiell tödlichen Verlängerung des Q-T-Intervalls darf Halofantrin während der Mephaquin-Therapie zur Prophylaxe oder Behandlung der Malaria oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mephaquin-Dosis nicht verabreicht werden (siehe «Pharmakokinetik, Elimination»). Wegen der erhöhten Plasmakonzentrationen und der verlängerten Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin nach gleichzeitiger Verabreichung von oralem Ketoconazol ist ein erhöhtes Risiko für eine Verlängerung des Q-T-Intervalls auch dann zu erwarten, falls Ketoconazol während der Mephaquin-Therapie zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria

oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mephaquin-Dosis eingenommen wird (siehe «Interaktionen» und «Pharmakokinetik, Elimination»).

Es treten geographische Arzneimittelresistenz-Muster von *P. falciparum* auf und das Mittel der Wahl zur Malariaphylaxe kann sich von einem Gebiet zum anderen unterscheiden.

Eine Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Mefloquin ist beobachtet worden; dies betrifft hauptsächlich Teile Südostasiens mit Mehrfachresistenzen. In einzelnen Regionen wurde eine Kreuzresistenz zwischen Mefloquin und Halofantrin sowie zwischen Mefloquin und Chinin festgestellt.

Aktuelle Auskünfte über geographische Resistenzmuster sollten bei fachkundigen, nationalen Expertenzentren eingeholt werden.

Es wurden Fälle von Agranulozytose und aplastischer Anämie unter der Therapie von Mefloquin berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

Interaktionen

In-vitro-Studien

Mefloquin wird extensiv in der Leber metabolisiert. In-vitro Untersuchungen mit menschlichen Hepatozyten und Mikrosomen haben gezeigt, dass vor allem Cytochrom CYP3A4 in den Metabolismus involviert ist und Carboxymefloquin und Hydroxymefloquin als Hauptmetaboliten entstehen. Der anteilige Metabolismus von Mefloquin über CYP3A4 kann zu zahlreichen Arzneimittel-Interaktionen führen, wobei zum einen der Metabolismus von Mefloquin beeinflusst wird und zum anderen Mefloquin auf den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Arzneimittel einwirken kann. CYP3A4 Substrate sind oft auch Substrate von P-Glycoprotein.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mephaquin

Die gleichzeitige Verabreichung von Mephaquin und anderen verwandten Substanzen (zum Beispiel Chinin, Chinidin und Chloroquin) kann elektrokardiographische Veränderungen hervorrufen und das Risiko von Konvulsionen erhöhen (siehe «Dosierung/Anwendung, Therapie»). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Verwendung von Halofantrin während der Mephaquin-Therapie zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mephaquin-Dosis eine erhebliche Verlängerung des Q-T-Intervalls verursacht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Wegen der erhöhten Plasmakonzentrationen und der verlängerten Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin nach gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol ist ein erhöhtes Risiko für eine Verlängerung des Q-T-Intervalls auch dann zu erwarten, falls Ketoconazol während der Mephaquin-Therapie zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Mephaquin-Dosis eingenommen wird (siehe «Interaktionen» und «Pharmakokinetik, Metabolismus»). Mit Mefloquin allein wurde keine klinisch relevante Verlängerung des Q-T-Intervalls festgestellt.

Dies scheint die einzige klinisch relevante Interaktion dieser Art mit Mephaquin zu sein, obwohl theoretisch die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, von denen man weiss, dass sie das Reizleitungssystem des Herzens beeinflussen (zum Beispiel Antiarrhythmika, Betablocker, Kalziumantagonisten, Antihistaminika oder H₁-Rezeptorenblocker, trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine), ebenfalls zu einer Verlängerung des Q-T-Intervalls beitragen könnte. Es gibt keine Daten, die mit Bestimmtheit zeigen, ob die gleichzeitige Verabreichung von Mefloquin und der oben genannten Arzneimittel eine Wirkung auf die Herzfunktion hat.

Wirkung von Mephaquin auf andere Arzneimittel

Bei Patienten, die unter Behandlung mit Antikonvulsiva wie Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin stehen, kann die gleichzeitige Verabreichung von Mephaquin die Plasmakonzentrationen des Antikonvulsivums herabsetzen und dadurch zu einem Durchbruch von Krampfanfällen führen. In solchen Fällen kann eine Dosierungsanpassung des Antikonvulsivums erforderlich sein (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Wenn Mephaquin gleichzeitig mit oralem Typhus- Lebendimpfstoff eingenommen wird, lässt sich eine Schwächung der Immunisierung nicht ausschliessen. Impfungen mit abgeschwächten Lebendbakterien müssen mindestens drei Tage vor der ersten Dosis Mephaquin abgeschlossen sein.

Andere Interaktionen

In Interaktionsstudien mit gesunden Freiwilligen wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Mefloquin (in einer oralen Einzeldosis von 500 mg) und Ketoconazol (400 mg/Tag für 10 Tage) ein Anstieg der maximalen Mefloquin Plasmakonzentration von $345,1 \pm 43,2$ ng/ml auf $567,7 \pm 88,7$ ng/ml beobachtet wurde. Desgleichen wurde bei gesunden Freiwilligen dokumentiert, dass die gleichzeitige Gabe von Mefloquin (in einer oralen Einzeldosis von 500 mg) und Rifampicin (600 mg/Tag für sieben Tage) eine Erniedrigung der maximalen Mefloquin Plasmakonzentration von $855,6 \pm 168,0$ ng/ml auf $695,7 \pm 56,6$ ng/ml zur Folge hatte.

Die gleichzeitige Verabreichung von 250 mg Mefloquin pro Tag bzw. pro Woche und 400 mg Ritonavir pro Tag (sechs Tage lang) an gesunde Freiwillige führte zu einer mehr als 30% reduzierten Plasmakonzentration von Ritonavir im Vergleich zur Behandlung ohne Mefloquin. Umgekehrt hatte die Behandlung mit Ritonavir nur einen geringen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Mefloquin.

Beide Phänomene sind vermutlich auf eine Inhibition bzw. eine Induktion des metabolisierenden Enzyms Cytochrom P450 3A4 zurückzuführen. Mefloquin hemmt in-vitro geringfügig die enzymatischen Aktivitäten von CYP2D6 und CYP2B6 (IC₅₀>30 µM), hemmt jedoch nicht CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5 in humanen Lebermikrosomen. Inhibitoren des Isoenzymes CYP3A4 können die Pharmakokinetik bzw. den Metabolismus von Mefloquin verändern, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen an Mefloquin und des Risikos für unerwünschte Wirkungen führt.

Es ist nicht sehr wahrscheinlich, dass die hemmende Wirkung auf Cytochrom P450 Enzyme bei therapeutischen Mefloquin Dosen klinische Relevanz hat. Bei sehr hohen Mefloquin Dosen oder in Kombination mit starken CYP450-Hemmern sind Effekte allerdings nicht auszuschliessen. Daher sollte Mefloquin bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Hemmern mit Vorsicht angewendet werden. Ebenso können Induktoren des Isoenzymes CYP3A4 die Pharmakokinetik bzw. den Metabolismus von Mefloquin verändern, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen an Mefloquin führt.

Es wurde in vitro gezeigt, dass Mefloquin ein Substrat und ein Inhibitor des P-Glycoproteins ist. Dementsprechend können Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen auch mit Arzneimitteln auftreten, die Substrate dieses Transporters sind oder von denen bekannt ist, dass sie dessen Expression verändern. Die klinische Bedeutung dieser Interaktionen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Es sind keine weiteren Arzneimittelinteraktionen bekannt. Trotzdem sollten die Wirkungen von Mephaquin auf Reisende, die eine Komedikation, insbesondere mit Antikoagulantien und Antidiabetika, erhalten, vor der Abreise abgeklärt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

In Dosen verabreicht, die das 5-20fache der therapeutischen Dosis für den Menschen betragen, war Mefloquin bei Mäusen und Ratten teratogen und bei Kaninchen embryotoxisch. Die klinische Erfahrung mit Mephaquin hat jedoch keinen embryotoxischen oder teratogenen Effekt erkennen lassen, doch liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Deshalb sollte Mephaquin während einer Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn dies absolut notwendig ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Malariaphylaxe mit Mephaquin und bis zu 3 Monaten danach kontrazeptive Massnahmen anwenden. Eine ungeplante Schwangerschaft während der Malariaphylaxe mit Mephaquin wird jedoch nicht als Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch betrachtet.

Stillzeit

Mefloquin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da die Auswirkungen hiervon nicht bekannt sind, sollte während der Einnahme von Mephaquin nicht gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Sollten Schwindel, Gleichgewichtsstörungen oder andere Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems auftreten, ist im Strassenverkehr, beim Führen von Flugzeugen, Bedienen von Maschinen, Tauchen oder bei anderen Aktivitäten, die volle Aufmerksamkeit und feinmotorische Koordination erfordern, besondere Vorsicht geboten.

Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde berichtet, dass Benommenheit oder Schwindel sowie Gleichgewichtsstörungen noch Monate nach dem Absetzen des Arzneimittels anhalten können (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Unerwünschte Wirkungen

Bei der für die Behandlung der akuten Malaria verabreichten Dosierung können unerwünschte Wirkungen von Mephaquin unter Umständen nicht von Symptomen der Krankheit selbst unterschieden werden. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen der Prophylaxe mit Mephaquin, gehören Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. Diese sind im Allgemeinen leichter Art und können im Laufe einer längeren Verwendung abnehmen, auch wenn die Plasmakonzentrationen des Arzneimittels steigen. Bei der Anwendung zur Chemoprophylaxe ist das Sicherheitsprofil von Mefloquin durch das Vorherrschen von unerwünschten neuropsychiatrischen Wirkungen gekennzeichnet (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

In einem im Jahr 2009 publizierten systematischen Review wurde eine doppelblinde, randomisierte Studie identifiziert, die 976 Patienten umfasste (483 Patienten unter Mefloquin, 493 Patienten unter Atovaquon-Proguanil). Behandlungsbedingte unerwünschte neuropsychiatrische Ereignisse traten bei 139/483 (28,8%) der Patienten auf, die mit Mefloquin behandelt wurden, im Vergleich zu 69/493 (14%) der Patienten, die mit Atovaquon-Proguanil behandelt wurden (Tabelle 1 und 2). In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse auf.

*Tabelle 1. Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse**

| Ereignis | MFQ: n= 483 Anzahl (%) | ATVP: n= 493 Anzahl (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Irgendein unerwünschtes Ereignis | 204 (42,2) | 149 (30,2) |
| Irgendein neuropsychiatrisches Ereignis | 139 (28,8) | 69 (14) |
| · Abnorme oder lebhaftere Träume | 66 (13,7) | 33 (6,7) |
| · Insomnie | 65 (13,5) | 15 (3) |
| · Benommenheit oder Schwindel | 43 (8,9) | 11 (2,2) |
| · Sehstörungen | 16 (3,3) | 8 (1,6) |

| | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| · Angstgefühl | 18 (3,7) | 3 (0,6) |
| · Depression | 17 (3,5) | 3 (0,6) |
| Irgendein gastrointestinales Ereignis | 94 (19,5) | 77 (15,6) |
| · Diarrhöe | 34 (7) | 37 (7,5) |
| · Übelkeit | 40 (8,3) | 15 (3) |
| · Bauchschmerzen | 23 (4,8) | 26 (5,3) |
| · Mundgeschwüre | 17 (3,5) | 29 (5,9) |
| · Erbrechen | 9 (1,9) | 7 (1,4) |
| Kopfschmerzen | 32 (6,6) | 19 (3,9) |
| Juckreiz | 15 (3,1) | 12 (2,4) |

* Die mittlere Behandlungsdauer ± SD betrug mit Mefloquin 53 ± 16 Tage und mit Atovaquone-Proguanil 28 ± 8 Tage.

Tabelle 2. Behandlungslimitierende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse*

| Ereignis | MFQ: n= 483 Anzahl (%) | ATVP: n= 493 Anzahl (%) |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Irgendein behandlungslimitierendes Ereignis | 24 (5) | 6 (1,2) |
| Irgendein neuropsychiatrisches Ereignis | 19 (3,9) | 3 (0,6) |
| · Insomnie | 12 (2,5) | 2 (0,4) |
| · Angstgefühl | 9 (1,9) | 1 (0,2) |
| · Abnorme oder lebhaftere Träume | 7 (1,4) | 1 (0,2) |
| · Benommenheit oder Schwindel | 7 (1,4) | 1 (0,2) |
| · Depression | 3 (0,6) | 0 (0) |
| · Sehstörungen | 3 (0,6) | 0 (0) |
| · Konzentrationsstörungen | 3 (0,6) | 0 (0) |
| · Sonstige | 4 (0,8) | 0 (0) |
| Irgendein gastrointestinales Ereignis | 7 (1,4) | 1 (0,2) |
| Kopfschmerzen | 6 (1,2) | 1 (0,2) |
| Sonstige | 6 (1,2) | 2 (0,4) |

* Die mittlere Behandlungsdauer ± SD betrug mit Mefloquin 53 ± 16 Tage und mit Atovaquon-Proguanil 28 ± 8 Tage.

Weder *In-vitro*- noch *In-vivo*-Studien liessen einen Hinweis auf eine Hämolyse im Zusammenhang mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel erkennen.

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung

Aufgrund der langen Marktpräsenz bzw. weit zurückliegender Markteinführung von Mefloquin geben in der unten folgenden Auflistung von unerwünschten Wirkungen die Häufigkeitsangaben die Meldehäufigkeit wieder und nicht die in kontrollierten Studien ermittelten Inzidenzen.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach MedDRA, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt

definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) einschliesslich Einzelfälle.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie.

Gelegentlich: Leukopenie, Leukozytose.

Es liegen Berichte über Agranulozytose und aplastischer Anämie vor.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlafstörungen (Insomnie (13,5%)), abnorme Träume (13,7%).

Häufig: Agitiertheit, Unruhe, Angstgefühl, Depression, Aggression, Stimmungsschwankungen, Panikattacken, Halluzinationen, psychotische paranoide Reaktionen, Verwirrtheit.

Gelegentlich wurde berichtet, dass diese Symptome bis lange nach dem Absetzen von Mefloquin anhielten.

Es liegen Berichte über seltene Fälle von Suizidgedanken und Suiziden vor, wobei aber kein Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels nachgewiesen wurde.

Abnorme Träume und Schlaflosigkeit stellen eine sehr häufige Nebenwirkung bei Mephaquin dar. Daher ist deren Bedeutung in der Gesamtbewertung von Patienten zu berücksichtigen, die über Nebenwirkungen oder Veränderungen ihres Geisteszustandes unter Mephaquin berichten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit.

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, Synkopen, Vergesslichkeit, sensorische und motorische Neuropathien (einschliesslich Parästhesien, Tremor, Ataxie), Konvulsionen.

Gelegentlich: Enzephalopathie.

Augenerkrankungen

Häufig: Beeinträchtigung des Sehvermögens.

Häufigkeit nicht bekannt: Verschwommensehen, Katarakt, Netzhautanomalien und Optikusneuropathie, die während oder nach der Behandlung mit Latenz auftreten können.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel, Hörstörungen, vestibuläre Störungen einschliesslich Tinnitus.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, unregelmässiger Pulsschlag, Extrasystolen, andere vorübergehende Reizleitungsstörungen, Tachykardie, Bradykardie.

Gelegentlich: AV-Block.

Gefässerkrankungen

Häufig: Zirkulationsstörungen (Hypotonie, Hypertonie, Hitzewallungen).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe.

Sehr selten: Pneumonie, Pneumonitis, möglicherweise allergisch bedingt.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Dyspepsie.

Leber und Gallenerkrankungen

Es wurden arzneimittelbedingte Leberfunktionsstörungen von asymptomatischen transienten Erhöhungen der Transaminasen bis hin zu Leberversagen berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Exanthem, Erythem, Urtikaria, Juckreiz, Haarausfall, Hyperhidrose.

Gelegentlich: Erythema multiforma, Stevens-Johnson-Syndrom.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen.

Untersuchungen

Häufig: vorübergehender Anstieg der Transaminasen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Schmerzen in der Brust, Schwäche, Unwohlsein, Fieber, Frösteln, Müdigkeit.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Mephaquin können die unter «Unerwünschte Wirkungen» erwähnten Symptome in verstärktem Masse auftreten.

Behandlung

Nach einer Überdosierung von Mephaquin sollten die Patienten symptomatisch bzw. supportiv behandelt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Herzfunktion (wenn möglich mittels EKG) und der neuropsychiatrische Zustand sollten während mindestens 24 Stunden überwacht werden. Gegebenenfalls ist symptomatische Behandlung und unterstützende Intensivpflege angezeigt, insbesondere bei kardiovaskulären Störungen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code P01BC02

Wirkungsmechanismus

Mephaquin wirkt gegen die intraerythrozytären ungeschlechtlichen Formen der Malariaparasiten beim Menschen: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale*.

Mephaquin wirkt auch gegen Malariaparasiten, die eine Resistenz gegen andere Malariamittel wie Chloroquin, Proguanil, Pyrimethamin sowie Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombinationen entwickelt haben. Eine Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Mefloquin ist beobachtet worden; dies betrifft hauptsächlich Teile Südostasiens mit Mehrfachresistenzen. In einzelnen Regionen wurde eine Kreuzresistenz zwischen Mefloquin und Halofantrin sowie zwischen Mefloquin und Chinin festgestellt.

Klinische Wirksamkeit

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde bei nicht-immunen Reisenden, die in ein Gebiet reisten, in dem Malaria endemisch ist, eine Malariaphylaxe mit Mefloquin (483 Personen) oder Atovaquin-Proguanil (493 Personen) durchgeführt. Die Wirksamkeit der Chemoprophylaxe wurde als ein sekundärer Endpunkt beurteilt. Die mittlere Dauer der Reise betrug ~2,5 Wochen; 79% der Personen reisten nach Afrika. Initial wurden 1013 Personen randomisiert einer Behandlung mit Mefloquin (n= 505) oder Atovaquin-Proguanil (n= 508) zugewiesen. Siebenunddreissig Personen traten aus verschiedenen Gründen von der Behandlung zurück. Von den 976 Personen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, schlossen 966 (99%) die Studie ab. 963 Personen schlossen die 60-tägige Nachbeobachtungsphase ab und bei ihnen wurden Informationen zur Wirksamkeit aufgezeichnet. Bei zehn Personen (fünf in jedem Behandlungsarm) wurden Antikörper gegen Circumsporozoiten nachgewiesen, jedoch entwickelte keine dieser Personen Malaria (die minimale Wirksamkeit sowohl von Mefloquin als auch Atovaquin-Proguanil betrug 100%). Insgesamt gab es in dieser Studie keinen Fall einer bestätigten Malaria (die maximale Wirksamkeit sowohl von Mefloquin als auch Atovaquin-Proguanil betrug 100%). Die Ergebnisse zeigen, dass Mefloquin und Atovaquin-Proguanil bei der Malariaphylaxe bei nicht-immunen Reisenden eine vergleichbare Wirksamkeit zeigen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3. Geschätzte minimale und maximale Wirksamkeit bei der Prophylaxe der Malaria

| Variable | Behandelte Personen | |
|--|---------------------|---------------------|
| | Mefloquin | Atovaquin-Proguanil |
| Anzahl der Personen, für die 60-Tages-Wirksamkeitsdaten vorliegen | 477 | 486 |
| Anzahl der Personen, die Antikörper gegen Circumsporozoiten entwickelten | 5 | 5 |
| Anzahl der Personen mit | 0 | 0 |

| | | |
|--|--------------|--------------|
| bestätigter Malaria | | |
| Minimale Wirksamkeit, % (95-% KI) ^a | 100 (48-100) | 100 (48-100) |
| Maximale Wirksamkeit, % (95-% KI) ^b | 100 (99-100) | 100 (99-100) |

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

^b Maximale Wirksamkeit = $100 \times (1 - [\text{Anzahl der Personen mit bestätigter Malaria}/\text{Anzahl der Personen mit vorliegenden 60-Tages-Wirksamkeitsdaten}])$.

Pharmakokinetik

Absorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Mefloquin konnte nicht bestimmt werden, weil keine intravenöse Formulierung zur Verfügung steht. Die Bioverfügbarkeit der Tablettenform im Vergleich zu einer oralen Lösung betrug über 85%. Das Vorhandensein von Nahrung im Magen erhöht wesentlich die Geschwindigkeit und das Ausmass der Absorption und führt zu einer Zunahme der Bioverfügbarkeit um etwa 40%. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden 6-24 Stunden (Medianwert etwa 17 Stunden) nach Verabreichung einer Einzeldosis Mefloquin erreicht. Maximale Plasmakonzentrationen in µg/l stimmen grob mit der Dosis in Milligramm überein (so verursacht beispielsweise eine Einzeldosis von 1000 mg eine maximale Konzentration von etwa 1000 µg/l). Bei einer wöchentlichen Einzeldosis von 250 mg werden maximale Fließgleichgewicht-Plasmakonzentrationen von 1000-2000 µg/l nach 7-10 Wochen erreicht.

Distribution

Bei gesunden Erwachsenen liegt das scheinbare Verteilungsvolumen bei etwa 20 l/kg, was auf eine extensive Gewebeverteilung hinweist. Mefloquin kann sich in von Parasiten befallenen Erythrozyten ungefähr um den Faktor 2 im Vergleich zur Konzentration im Plasma anreichern. Die Proteinbindung beträgt rund 98%. Eine Plasmakonzentration von 620 ng/ml Mefloquin wird für eine prophylaktische Wirksamkeit von 95% als notwendig erachtet.

Mefloquin passiert die Plazenta. Der Übertritt in die Muttermilch scheint minimal zu sein (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Metabolismus

Beim Menschen wurden zwei Metaboliten von Mefloquin identifiziert. Der Hauptmetabolit, 2,8-bis-Trifluormethyl-4-Chinolincarbonsäure ist gegen *P. falciparum* unwirksam.

In einer Studie mit gesunden Probanden liess sich der Carbonsäuremetabolit 2-4 Stunden nach einer oralen Einzeldosis im Plasma feststellen. Maximale Plasmakonzentrationen, die um 50% höher lagen als die von Mefloquin, wurden nach zwei Wochen erreicht. Danach sanken die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten und von Mefloquin etwa gleich schnell. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für den Hauptmetaboliten war 3-5 mal grösser als diejenige der Muttersubstanz. Der andere Metabolit, ein Alkohol, lag nur in winzigen Mengen vor.

Mefloquin wird durch Cytochrom P450 3A4 unter der Bildung von Carboxymefloquin und Hydroxymefloquin metabolisiert. Deshalb muss damit gerechnet werden, dass Arzneimittel, die Cytochrom P450 entweder hemmen oder induzieren, den Metabolismus von Mefloquin beeinflussen können.

In in-vitro Experimenten wurde der Einfluss von Mefloquin auf die Cytochrom P450 Aktivität untersucht. Für CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4/5 waren die ermittelten IC50 Werte grösser als 50 µM. IC50 Werte von $30 \pm 3 \mu\text{M}$ und $38 \pm 6 \mu\text{M}$ wurde für CYPs 2D6 bzw. 2B6 ermittelt. Bei maximalen Mefloquin Plasmakonzentrationen von etwa 1 µM (maximale therapeutische Konzentration $420 \pm 141 \text{ ng/ml}$ ($1,1 \pm 0,4 \mu\text{M}$)) ist es unwahrscheinlich, dass bei der Behandlung mit Mefloquin klinisch relevante Hemmungen dieser Cytochrome auftreten.

Elimination

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

Kinetik spezieller Patientengruppen

Kinder und Betagte: Es wurden keine nennenswerten altersbedingten Veränderungen bei der Pharmakokinetik von Mefloquin beobachtet. Die Dosis für Kinder wurde daher durch Extrapolation der empfohlenen Erwachsenenosis ermittelt.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patienten durchgeführt, die an Niereninsuffizienz litten, da nur ein geringer Teil des Arzneimittels über die Nieren eliminiert wird. Mefloquin und sein Hauptmetabolit werden durch eine Hämodialyse nicht nennenswert entfernt. Bei Dialysepatienten ist daher keine besondere chemoprophylaktische Dosisanpassung angezeigt, um ähnliche Plasmakonzentrationen wie bei gesunden Personen zu erreichen.

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

Die Pharmakokinetik von Mefloquin kann bei akuter Malaria verändert sein.

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

Während einer Langzeit-Prophylaxe bleibt die Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin unverändert.

Präklinische Daten

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

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

Untersuchungen an Rhesusaffen ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte. Ein kanzerogener Effekt wurde weder in Studien mit Ratten noch in Studien mit Mäusen beobachtet.

In Embryotoxizitätsstudien sind Fehlbildungen bei Ratten und Mäusen sowie embryonale Wirkungen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen beobachtet worden, wenn Mefloquin in der Frühträchtigkeit in maternaltoxischen Dosen verabreicht wurde.

Bei männlichen Ratten traten bei Dosen im toxischen Bereich irreversible Fertilitätsstörungen auf. Für den Menschen liegen umfangreiche Erkenntnisse über eine Anwendung von Mefloquin während der beiden letzten Schwangerschaftsabschnitte vor, die keine nachteiligen Effekte auf das Kind erkennen lassen. Es gibt bislang nur unzureichende Erfahrungen mit einer Anwendung von Mefloquin im ersten Schwangerschaftsdrittel. Hinweise auf fruchtschädigende Effekte gab es bisher nicht.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung und bei Raumtemperatur (15-25°C) lagern. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

47385 (Swissmedic).

Packungen

Packung zu 8 Filmtabletten (mit Kreuzbruchrille, viertelbar) [A]

Zulassungsinhaber

Mepha Pharma AG, Basel.

Stand der Information

Dezember 2020.

Interne Versionsnummer: 8.3