

**Brochure d'information à destination
des professionnels de santé**

LARIAM[®] (méfloquine)

EN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DU PALUDISME

Ce guide s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de LARIAM[®]. Il est destiné à vous sensibiliser sur les risques d'effets indésirables neuropsychiatriques possiblement associés au traitement.

Introduction

Lors de l'utilisation de la méfloquine en traitement prophylactique, son profil de tolérance se caractérise notamment par la prédominance d'effets indésirables neuropsychiatriques.

La méfloquine peut entraîner des symptômes neuropsychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose. Des symptômes psychiatriques tels que des cauchemars, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale, doivent être considérés comme des prodromes d'effets indésirables plus graves. Des cas de suicide, d'idées suicidaires et de comportement de mise en danger de soi-même comme une tentative de suicide ont été rapportés.

Ces effets indésirables peuvent survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament (en raison de sa longue demi-vie).

Afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, la méfloquine ne doit pas être utilisée en traitement prophylactique chez des patients présentant ou ayant présenté tout trouble neuropsychiatrique ou un antécédent de convulsions.

Avant de prescrire LARIAM® en traitement prophylactique du paludisme

Nous vous rappelons que LARIAM® est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté :

- une dépression
- une anxiété généralisée
- une psychose
- une schizophrénie
- des idées suicidaires
- un comportement de mise en danger de soi-même
- une tentative de suicide
- ou tout autre trouble psychiatrique
- des antécédents de convulsions, quelle qu'en soit l'origine.

Informations à communiquer à votre patient :

Le patient sous traitement prophylactique du paludisme avec la méfloquine doit être informé de ces effets indésirables, des signes précurseurs et de la conduite à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables.

Il est important lors de votre discussion avec le patient ou son soignant :

- de lui communiquer une description complète des troubles neuropsychiatriques associés à LARIAM[®],
- de l'informer de la nécessité de l'arrêt immédiat du médicament, en cas de survenue de ces réactions ou de changement de son état mental durant l'utilisation de méfloquine ainsi que la nécessité de consulter un médecin, afin que la méfloquine soit remplacée par un traitement prophylactique alternatif du paludisme,
- de souligner au patient que ces effets peuvent survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament (en raison de sa longue demi-vie). Il est toutefois utile de prévoir la première prise 10 jours avant le départ et la deuxième prise 3 jours avant le départ afin de s'assurer que la prise de méfloquine est bien tolérée avant le départ en zone d'endémie palustre. Les prises suivantes se feront toutes les semaines à jour fixe et la dernière prise aura lieu au moins 3 semaines après le retour de la zone d'endémie,
- de l'informer de la remise par le pharmacien d'une carte de surveillance patient, lors de la délivrance du médicament¹. Cette carte devra être conservée par le patient durant son traitement,
- de recommander au patient de lire attentivement la notice avant utilisation notamment en ce qui concerne la symptomatologie des troubles neuropsychiatriques ainsi que les autres signes d'appels des effets indésirables potentiellement graves².

Autres informations sur le profil de tolérance

Pour plus d'information sur LARIAM[®], veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de LARIAM[®] ci-joint qui est aussi disponible sur le site de l'Ansm (<http://www.ansm.sante.fr>).

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise de LARIAM[®] doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Ansm : <http://www.ansm.sante.fr>).

¹ Si vous souhaitez obtenir des cartes de surveillance patient supplémentaires, vous pouvez contacter le service Information médicale et Pharmaceutique du laboratoire Roche qui se tient à votre disposition au numéro suivant : **01 47 61 47 61**.

² Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Lariam ci-joint qui est aussi disponible sur le site de l'Agence nationale du Sécurité du Médicament (Ansm) à l'adresse suivante : <http://www.ansm.sante.fr> dans le Répertoire des Médicaments.

LARIAM® 250 mg, comprimé sécable - **COMPOSITION** : Chlorhydrate de méfloquine 274,09 mg. Excipients : Copolymère de polyoxyéthylène et de polyoxypropylène, cellulose microcristalline, alginate de calcium et d'ammonium, amidon de maïs, lactose monohydraté, crospovidone, talc, stéarate de magnésium. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant (pays du groupe 3). Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine). Remarque : En cas de vomissements itératifs, d'accès compliqués, graves ou pernicieux, un traitement antipaludique par voie parentérale est nécessaire. Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** : Chimioprophylaxie du paludisme : • **Chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg** : la dose de méfloquine base recommandée en prophylaxie est de 250 mg en une prise par semaine • **Chez l'adulte et l'enfant dont le poids est compris entre 15 et 45 kg** (soit pour l'enfant, un âge compris entre environ 3 et 15 ans) : la dose de méfloquine base, recommandée en prophylaxie est de 5 mg/kg en une prise par semaine. *Soit à titre indicatif, en fonction du poids* : • Chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg : 1 comprimé à 250 mg une fois par semaine • Chez l'adulte et l'enfant entre 45 et 15 kg (soit pour l'enfant, un âge compris entre environ 3 et 15 ans) : de 31 à 45 kg : 3/4 de comprimé à 250 mg en une prise par semaine de 20 à 30 kg : 1/2 comprimé à 250 mg en une prise par semaine de 15 à 19 kg : 1/4 de comprimé à 250 mg une fois par semaine. En l'absence de données cliniques, il convient d'éviter l'utilisation de la méfloquine en prophylaxie chez les enfants de moins de 15 kg. Afin de s'assurer que la prise de méfloquine est bien tolérée avant le départ en zone d'endémie palustre, il est recommandé de prévoir la première prise 10 jours avant le départ et la deuxième prise 3 jours avant le départ. Les prises suivantes se feront toutes les semaines à jour fixe. Afin de réduire le risque d'accès palustre par reviviscence des formes intrahépatiques, et du fait de la longue demi vie de la méfloquine, la dernière prise aura lieu au moins 3 semaines après le retour de la zone d'endémie. Traitement curatif : La dose totale de méfloquine recommandée pour traiter un accès palustre est de 25 mg/kg et doit être administrée en moins de 24 heures. Afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables et leur intensité, la dose totale sera répartie en 2 à 3 prises pouvant être espacées par un intervalle de 6 à 12 heures. *A titre indicatif, le schéma posologique suivant peut être proposé en fonction du patient* : • Au-dessus de 60 kg *** : 6 comprimés à 250 mg, soit : 3 comprimés à 250 mg puis 2 comprimés à 250 mg 6 à 8 heures plus tard, puis 1 comprimé à 250 mg 6 à 8 heures plus tard • De 46 kg à 60 kg : 5 comprimés à 250 mg soit : 3 comprimés à 250 mg puis 2 comprimés à 250 mg 6 à 8 heures plus tard • De 31 kg à 45 kg : 3 à 4 comprimés à 250 mg soit : 2 à 3 comprimés à 250 mg puis 1 comprimé à 250 mg 6 à 8 heures plus tard • De 21 kg à 30 kg : 2 à 3 comprimés à 250 mg réparties en 2 prises à 12 heures d'intervalle • De 5 kg** à 20 kg : 1/4 de comprimé à 250 mg/2,5 kg ou 1 comprimé à 250 mg/10 kg en répartissant la dose en 2 prises à 12 heures d'intervalle. *** Aucune donnée n'est disponible pour l'administration de doses supérieures à 6 comprimés à 250 mg chez des patients de poids très important. ** En l'absence de donnée chez les nourrissons de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, il conviendra d'éviter l'utilisation de la méfloquine en traitement curatif dans cette tranche d'âge. Si, malgré une posologie correcte, le traitement par la méfloquine n'entraîne pas d'amélioration dans les 48-72 heures et si la persistance de la parasitémie est confirmée, il faut suspecter une résistance du *Plasmodium* à la méfloquine et envisager un autre traitement antipaludique. De même, lorsqu'un accès de paludisme se déclare alors qu'une prophylaxie par la méfloquine a été correctement suivie, une résistance du *Plasmodium* à la méfloquine doit également être suspectée, il conviendra alors de choisir un autre antipaludique que la méfloquine pour traiter l'accès palustre. Concernant l'utilisation de la méfloquine, voir les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ». Du fait de la mise en évidence d'une résistance croisée de *Plasmodium falciparum* entre

méfloquine et halofantrine, l'utilisation de l'halofantrine pour traiter un accès palustre à *Plasmodium falciparum* suspect de résistance à la méfloquine doit être évitée. **Mode d'administration :** La méfloquine a un goût amer et légèrement piquant. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer avec un verre de liquide et de préférence au cours d'un repas. Chez l'enfant de moins de 6 ans ainsi que chez les personnes ayant des troubles de la déglutition, les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS :** • antécédent d'hypersensibilité à la méfloquine ou à d'autres substances apparentées (par exemple, quinine, quinidine) ou à l'un des excipients contenus dans la formulation. • l'utilisation de la méfloquine en traitement prophylactique est contre-indiquée chez les patients présentant une dépression active, un antécédent de dépression, une anxiété généralisée, une psychose, une tentative de suicide, des idées suicidaires et un comportement de mise en danger de soi-même, une schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • l'utilisation de la méfloquine en traitement prophylactique est contre-indiquée chez les patients présentant un antécédent de convulsions quelle qu'en soit l'origine (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). • antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique. • insuffisance hépatique sévère. • l'utilisation de l'halofantrine est contre-indiquée pendant un traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine, en raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QTc potentiellement fatal (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). • traitement concomitant par l'acide valproïque et par extension par du valpromide. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Troubles neuropsychiatriques :**

La méfloquine peut entraîner des symptômes psychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose. Des symptômes psychiatriques tels que des cauchemars, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale, doivent être considérés comme des prodromes d'effets indésirables plus graves. Des cas de suicide, d'idées suicidaires et de comportement de mise en danger de soi-même comme une tentative de suicide ont été rapportés (voir rubrique « Effets indésirables »). En raison de la longue demi-vie d'élimination de la méfloquine, ces effets indésirables peuvent survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament. Chez quelques patients, il a été rapporté des vertiges et des pertes d'équilibre qui ont persisté jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament. Les patients traités en chimioprophylaxie du paludisme par méfloquine doivent être informés qu'en cas de survenue de tels effets ou en cas de changement de leur état mental durant l'utilisation de la méfloquine, ils doivent immédiatement arrêter le traitement et consulter un médecin, afin que la méfloquine soit remplacée par un traitement prophylactique alternatif du paludisme. Afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, la méfloquine ne doit pas être utilisée en traitement prophylactique chez des patients présentant ou ayant présenté un trouble psychiatrique (voir rubrique « Contre-indications »). Une augmentation du risque d'apparition de syndrome neuropsychiatrique survenant après guérison d'un accès palustre sévère a été mise en évidence en Asie du Sud Est, chez des patients chez qui le traitement antipaludique administré par voie parentérale a été relayé par l'administration par voie orale de méfloquine. Il a été décrit des cas de convulsions, de confusion mentale, de psychose, de tremblements fins des extrémités. L'évolution a été favorable et sans séquelles après 1 à 10 jours. En conséquence, et dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter l'utilisation de la méfloquine comme traitement de relais par voie orale au décours d'un accès palustre sévère.

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité allant de manifestations cutanées modérées à des réactions anaphylactiques peuvent survenir. **Toxicité cardiaque :** Les patients doivent être informés qu'en cas de symptômes

de troubles du rythme ou de palpitations survenant durant un traitement prophylactique avec la méfloquine, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Ces symptômes peuvent, dans de rares cas, précéder des effets indésirables cardiaques graves. En raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QTc potentiellement fatal, l'halofantrine ne doit pas être utilisée pendant un traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). L'administration concomitante de méfloquine et d'autres substances apparentées (par exemple, quinine, quinidine et chloroquine) peut provoquer des anomalies de l'électrocardiogramme. Etant donné l'augmentation des concentrations plasmatiques et l'allongement de la demi-vie d'élimination de la méfloquine après l'administration concomitante de kétoconazole, un risque d'allongement de l'intervalle QTc est également attendu lorsque le kétoconazole est administré en association à un traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine. **Troubles convulsifs :** Chez les patients atteints d'épilepsie, la méfloquine peut augmenter le risque de convulsions. Par conséquent, l'administration de méfloquine en prophylaxie est contre-indiquée chez les sujets présentant des antécédents de convulsions (voir rubrique « Contre-indications »). L'administration de méfloquine en traitement curatif peut néanmoins être envisagée chez ces sujets en cas de nécessité absolue. Afin d'éviter la survenue de troubles convulsifs, les interactions médicamenteuses suivantes (voir rubriques « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») devront être prises en considération :

- contre-indication avec l'acide valproïque et par extension avec le valpromide.
- précaution d'emploi lors de la co-administration avec des anticonvulsifs inducteurs enzymatiques (voir dans cette même rubrique le paragraphe inhibiteur ou inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P450). En cas de co-administration avec un anticonvulsif inducteur enzymatique, il est important d'instaurer une surveillance des concentrations plasmatiques du médicament anticonvulsif et une adaptation posologique si nécessaire.
- précaution d'emploi avec les médicaments connus pour diminuer le seuil de convulsion (antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, bupropion, antipsychotiques, tramadol, chloroquine ou certains antibiotiques) (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Neuropathies : Des cas de polyneuropathies (basées sur des symptômes neurologiques comme une douleur, une sensation de brûlure, des troubles sensitifs ou une faiblesse musculaire, seuls ou associés) ont été rapportés chez des patients recevant de la méfloquine. Le traitement avec la méfloquine doit être immédiatement interrompu en cas de survenue de symptômes de neuropathie, incluant une douleur, une sensation de brûlure, des fourmillements, un engourdissement et/ou une faiblesse musculaire, afin de prévenir le développement d'un trouble irréversible (voir rubrique « Effets indésirables »). L'attention est également attirée sur le risque de survenue de vertiges, de pertes de l'équilibre ou d'autres troubles neuropsychiatriques (voir rubrique « Effets indésirables ») induits par la méfloquine et pouvant survenir lors de la réalisation d'activités ou de certains sports (exemple pilotage d'avions, alpinisme, plongée..) nécessitant une attention soutenue, une coordination fine des mouvements (voir rubrique « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »).

Troubles oculaires : Tout patient présentant un trouble visuel doit immédiatement consulter un médecin car certaines affections (comme des troubles rétiens ou une neuropathie optique) peuvent nécessiter l'arrêt du traitement avec la méfloquine. **Pneumopathie potentiellement d'origine allergique :** Des cas de pneumopathies potentiellement d'origine allergique ont été rapportés (voir rubrique « Effets indésirables »). Les patients développant des signes de dyspnée, une toux sèche, généralement associés à une fièvre et potentiellement des céphalées, pendant le traitement avec la méfloquine doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement un médecin. **Utilisation à long terme :** Durant les études cliniques, le médicament n'a pas été administré au-delà d'un an. Si le médicament est administré durant une période prolongée, des évaluations périodiques incluant des

contrôles de la fonction hépatique et des examens ophtalmologiques périodiques doivent être réalisées. **Résistance au médicament selon la situation géographique :** Des résistances au médicament selon la situation géographique ont été observées pour le *Plasmodium falciparum*, aussi le médicament de choix pour le traitement prophylactique du paludisme peut être différent d'une région à l'autre. Une résistance de *Plasmodium falciparum* à la méfloquine a été rapportée, principalement dans les régions d'Asie du Sud-Est, avec des résistances multiples. Dans certaines régions, une résistance croisée entre la méfloquine et l'halofantrine ainsi qu'entre la méfloquine et la quinine a été mise en évidence. Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales concernant l'évolution des chimiorésistances. Lorsque *Plasmodium vivax* est seul responsable d'un accès palustre, un traitement par la méfloquine n'est justifié que pour les zones où existent des souches de *Plasmodium vivax* résistantes à la chloroquine (telles que par exemple en Papouasie-Nouvelle-Guinée, Irian Jaya en Indonésie, Myanmar et Vanuatu). **Interactions médicamenteuses particulières** (voir aussi rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») : • Vaccins : Il est recommandé de pratiquer les vaccinations avec des bactéries vivantes atténuées orales au moins 3 jours avant la première dose de méfloquine. (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») • Inhibiteurs et inducteurs du cytochrome CYP3A4 : La méfloquine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P450. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification du métabolisme des médicaments administrés en association avec la méfloquine. Cependant, des inducteurs (par exemple : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz) ou des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique et le métabolisme de la méfloquine, conduisant à une augmentation ou à une diminution des concentrations plasmatiques de méfloquine. Les conséquences cliniques de ces effets ne sont pas connues mais une surveillance clinique étroite est recommandée. • Anticoagulants ou antidiabétiques : Les effets de la méfloquine chez les voyageurs prenant en particulier un anticoagulant ou un antidiabétique, doivent être contrôlés avant le départ. **Populations particulières :** • Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être retardée, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques et une augmentation du risque d'effets indésirables. La méfloquine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique « Contre-indications »). Insuffisance rénale : En raison de données cliniques limitées, la méfloquine doit être administrée avec prudence chez l'insuffisant rénal. La méfloquine et ses principaux métabolites ne sont pas éliminés de façon importante lors d'une hémodialyse. **Intolérance au galactose :** Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** **Contre-indication :** Valproïque (acide) et, par extrapolation, valpromide : Risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine. Halofantrine : L'utilisation de l'halofantrine pendant le traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine provoque un allongement significatif de l'intervalle QTc. Un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc n'a pas été observé avec la méfloquine seule. **Association déconseillée :** Quinine : Pour la quinine administrée par voie IV : risque majoré de survenue de crises épileptiques par addition des effets proconvulsivants. Respecter un délai minimum de 12 heures entre la fin de l'administration IV de quinine et le début de l'administration de méfloquine. Fingolimod : Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose. **A prendre en compte :** Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (notamment antiarythmiques de classe Ia et III, médicaments hypokaliémiant, certains neuroleptiques ou encore certains médicaments administrés par voie

injectable tels que le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine) : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. **Autres bradycardisants** (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : Risque de bradycardie excessive (addition des effets). **Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène** (notamment la plupart des antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les neuroleptiques tels que les phénothiazines et les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol) : Risque accru de convulsions. **Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 notamment certains anti-convulsivants** (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » aux paragraphes - Troubles convulsifs - Interactions médicamenteuses particulières). **Vaccins** : Lors de l'administration concomitante de méfloquine et d'un vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde, une diminution de l'immunisation ne peut être exclue. Par conséquent, il est recommandé de pratiquer les vaccinations avec des bactéries vivantes atténuées orales au moins 3 jours avant la première dose de méfloquine. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse** : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un possible effet tératogène dans une seule espèce et à forte dose. **En clinique** : L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier de la méfloquine administrée à titre prophylactique. Les données en traitement curatif sont moins nombreuses. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'absence de risque. **En conséquence** : • En raison de la gravité du paludisme en cours de grossesse, on doit fortement décourager une femme enceinte ou souhaitant l'être de voyager en zone d'endémie palustre. L'utilisation de la méfloquine à titre prophylactique peut être envisagée quel que soit l'âge de la grossesse dans le strict respect des indications. • L'utilisation de la méfloquine à titre curatif est réservée chez la femme enceinte au traitement des accès simples de paludisme en cas de contre-indication à la quinine ou en cas de résistance du *Plasmodium* à la quinine. **Allaitement** : La méfloquine passe dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : L'attention doit être attirée sur les risques de vertiges, de pertes de l'équilibre ou d'autres troubles neurologiques ou psychiatriques pouvant survenir lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines ainsi qu'aux cours d'activités ou de certains sports nécessitant une attention soutenue, une coordination fine des mouvements (exemple : pilotage d'avions, alpinisme, plongée...). Ces troubles peuvent apparaître jusqu'à plusieurs semaines après administration de méfloquine et persister jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, en raison de la longue demi-vie d'élimination de la méfloquine. Chez quelques patients, il a été rapporté des vertiges et des pertes de l'équilibre qui ont persisté jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). **EFFETS INDESIRABLES** : En raison de la longue demi-vie d'élimination de la méfloquine, les effets indésirables peuvent survenir ou persister jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Le profil de tolérance de la méfloquine se caractérise en cas d'utilisation en traitement prophylactique par la prédominance d'effets indésirables neuropsychiatriques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Parmi les effets indésirables les plus fréquents dans cette indication figurent aussi les nausées, les vomissements et les vertiges. Ces effets sont généralement modérés et ont tendance à diminuer lors de la poursuite du traitement, même lorsque les concentrations plasmatiques du médicament augmentent. Aux doses administrées en cas d'accès palustre, il se peut que les réactions indésirables dues à la méfloquine soient difficiles à distinguer des symptômes de la maladie elle-même. **Tableau résumé des effets indésirables** : Les effets indésirables rapportés lors de l'expérience post-commercialisation ainsi que lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, incluant 483 patients recevant de la méfloquine sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences présentées dans le tableau sont basées sur l'étude clinique randomisée, en double aveugle.

Les réactions indésirables sont listées selon la classification MeDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, leucocytose, thrombocytopenie
------------------------	---

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée	Hypersensibilité allant de troubles cutanés modérés à une réaction anaphylactique
------------------------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée	Anorexie
------------------------	----------

Affections psychiatriques^{a)} (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

Très fréquent	Cauchemars, insomnies
---------------	-----------------------

Fréquent	Anxiété, dépression
----------	---------------------

Fréquence indéterminée	Agitation, nervosité, fluctuations de l'humeur, attaques de panique, confusion mentale, hallucinations, agressivité, réaction psychotique ou paranoïde, troubles de l'attention, suicide, tentative de suicide, idée suicidaire et comportement de mise en danger de soi-même
------------------------	---

Affections du système nerveux^{a)} (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)

Fréquent	Vertiges, céphalées
----------	---------------------

Fréquence indéterminée	Troubles de l'équilibre, somnolence, syncopes, convulsions, pertes de mémoire, amnésie (pouvant parfois durer plus de 3 mois), neuropathie périphérique sensitive, neuropathie motrice périphérique (y compris paresthésies, tremblements et ataxie), encéphalopathie, troubles du langage
------------------------	--

Affections oculaires (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»)

Fréquent	Troubles visuels
----------	------------------

Fréquence indéterminée	Vision floue, cataracte, troubles rétiens et neuropathie optique pouvant survenir avec un temps de latence pendant ou après le traitement
------------------------	---

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent	Vertiges
----------	----------

Fréquence indéterminée	Troubles vestibulaires y compris acouphènes, surdité partielle (parfois prolongée), baisse de l'acuité auditive
------------------------	---

Affections cardiaques (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)

Fréquence indéterminée	Tachycardie, palpitations bradycardie, fréquence cardiaque irrégulière, extrasystoles, autres modifications transitoires de la conduction cardiaque, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles cardiovasculaires (hypotension, hypertension, bouffées de chaleur)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	
Fréquence indéterminée	Dyspnée, pneumonie, pneumopathie potentiellement d'origine allergique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale, vomissements
Fréquence indéterminée	Dyspepsie
Affections hépatobiliaires (voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » en cas d'utilisation à long terme)	
Fréquence indéterminée	Augmentation asymptomatique et transitoire des transaminases (ALT, AST, GGT), hépatite, insuffisance hépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Fréquence indéterminée	Rash, exanthème, érythème, urticaire, alopecie, prurit, hyperhidrose, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, crampes, myalgies, arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Cedème, douleur thoracique, asthénie, malaise, fatigue, frissons, fièvre

^{a)} Occasionnellement, il a été rapporté une persistance de ces symptômes pendant une longue durée après l'arrêt de méfloquine.

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'hémolyse en cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <http://www.anism.sante.fr> **SURDOSAGE : Symptômes** : En cas de surdosage avec la méfloquine, les symptômes mentionnés à la rubrique « Effets indésirables » peuvent être plus prononcés. **Traitement** : Après un surdosage avec la méfloquine, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et faire l'objet d'une surveillance étroite. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'utilisation de charbon actif oral pour limiter l'absorption de méfloquine peut être envisagée dans l'heure suivant l'ingestion. On peut également avoir recours à un lavage gastrique. L'élimination de la méfloquine et de ses principaux métabolites est limitée lors d'une hémodialyse. La fonction cardiaque (électrocardiogramme), la fonction hépatique et l'état neuropsychiatrique

doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 heures et le patient placé, si nécessaire, en soin intensif, en particulier lors de la survenue de troubles cardiovasculaires. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : Antiparasitaire-Antipaludique de synthèse (4-quinoléine - méthanol), Code ATC : **P01BC02** (P : *parasitologie*). La méfloquine exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. Des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la méfloquine ont été observées dans certaines régions du Sud-Est asiatique (zones thaïlandaises frontalières avec le Cambodge et le Myanmar) et Afrique de l'Ouest. Une résistance croisée à l'halofantrine a été mise en évidence sur des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la méfloquine. Aucune action de la méfloquine n'a été démontrée sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques d'aucune espèce de *Plasmodium*. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : **Absorption digestive** : la méfloquine se caractérise par une absorption orale importante supérieure à 85 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 6-24 heures (17 heures en moyenne), après l'ingestion d'une dose unique de méfloquine. Les concentrations plasmatiques exprimées en µg/l sont similaires à la dose ingérée en mg (ainsi après ingestion d'une dose de 1000 mg, on observera une concentration de 1000 µg/l). En prophylaxie, à la dose hebdomadaire de 250 mg/semaine, des concentrations plasmatiques maximales de 1000-2000 µg/l ont pu être retrouvées à l'état d'équilibre (après 7-10 semaines). **Distribution** : la méfloquine se concentre dans les hématies à des concentrations au moins égales à 2 fois la valeur des taux plasmatiques. La méfloquine se fixe à environ 98 % aux protéines plasmatiques. Chez les volontaires sains, le volume de distribution est élevé (20 l/kg en moyenne), indiquant une large distribution tissulaire. La méfloquine traverse le placenta. Son excrétion dans le lait apparaît comme étant minime. **Métabolisme** : deux métabolites ont été identifiés dans l'espèce humaine. Le principal métabolite, retrouvé dans le plasma et les urines est inactif sur *Plasmodium falciparum*. Il s'agit de l'acide 2,8-bis-trifluorométhyl-4-quinoline carboxylique. Dans une étude chez les volontaires sains, ce métabolite est apparu dans le plasma 2-4 heures après une prise orale unique. Ses concentrations plasmatiques maximales supérieures de 50 % à celles de la méfloquine ont été atteintes au bout de 2 semaines. Par la suite, les concentrations plasmatiques du principal métabolite et de la méfloquine ont décliné à une vitesse comparable. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) était 3-5 fois plus importante pour ce principal métabolite que pour la substance mère. L'autre métabolite, un alcool, n'était présent qu'en infime quantité. **Élimination** : la clairance d'élimination, essentiellement hépatique, est faible : en moyenne de 30 ml/min. La demi-vie moyenne d'élimination varie de 2 à 4 semaines (3 semaines en moyenne). Les études animales, conduites chez le rat, suggèrent que l'élimination est essentiellement biliaire et fécale. Chez des volontaires sains, l'élimination urinaire de la méfloquine inchangée et celle de son principal métabolite sont respectivement d'environ 9 % et 4 % de la dose administrée. Les concentrations d'autres métabolites sont trop faibles pour pouvoir être dosées dans les urines. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'hémolyse en cas de déficit en G6PD. **DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : A conserver à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 25°C. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION** : Pas d'exigences particulières. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Agréé aux collectivités. **Remboursé Sécurité Sociale à 65 % dans la seule indication thérapeutique suivante** : traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : 3400933961688 : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : ROCHE – 30, Cours de l'Île Seguin – 92650 Boulogne-Billancourt Cedex – Tél. 01 47 61 40 00. **DATE D'APPROBATION/REVISION** : Juin 2013 - V06/13.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 47 61 40 00.

