

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lariam 250 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la méfloquine. Elle est présente sous forme de chlorhydrate de méfloquine (274,09 mg), ce qui correspond à 250 mg de méfloquine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Les comprimés sont blancs, avec une inscription « LA-RI-AM-CP » sur une face ainsi qu'une rainure de rupture croisée sur les deux faces. Le comprimé peut être divisé en quatre doses égales.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Lors de la prescription d'antipaludéens, il est recommandé de prendre en considération les avis émis par le SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement en accord avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Ckimioprophylaxie, traitement et traitement de premier secours du paludisme.

**Chimioprophylaxie** : La chimioprophylaxie par Lariam est recommandée pour les voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées et en particulier celles où il existe un risque important d'infection par des souches de *P. falciparum* résistantes à d'autres antipaludéens. Il est possible de se procurer les dernières recommandations en la matière auprès de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, Nationalestraat 155, 2000 Anvers (tél. 0900-10110 Travelphone).

**Traitement** : Lariam est indiqué pour le traitement par voie orale du paludisme, plus particulièrement quand celui-ci est causé par des souches de *P. falciparum* résistantes à d'autres antipaludéens. Lariam peut aussi être utilisé pour le traitement du paludisme dû à *P. vivax* et d'un paludisme mixte (voir rubrique 4.2). Etant donné que la sensibilité des parasites peut varier géographiquement et dans le temps, il est recommandé que le traitement soit guidé par des directives nationales et internationales.

**Traitement de premier secours** : Lariam est également prescrit aux voyageurs en tant que médicament de premier secours, à prendre avec soi et à s'administrer, à titre de mesure d'urgence, pour le traitement d'une atteinte suspectée de paludisme et que l'intervention rapide d'un médecin n'est pas possible dans les 24 heures.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### **AVERTISSEMENT :**

**Une confusion entre les posologies fixées pour la prévention d'une part et le traitement d'autre part, comporte un risque d'accident.**

L'utilisation d'une dose de charge peut être associée à une incidence accrue des effets indésirables.

La méfloquine a un goût amer et de brûlé. Les comprimés de Lariam doivent être avalés entiers avec au moins un verre de liquide.

Pour l'administration aux petits enfants et aux personnes incapables d'avaler les comprimés entiers, ceux-ci peuvent être écrasés et mis en suspension dans une petite quantité d'eau, de lait ou d'une autre boisson non alcoolisée.

Lorsque la chimioprophylaxie par méfloquine échoue, le médecin doit évaluer avec soin quel est l'antipaludéen à utiliser pour le traitement. En ce qui concerne l'usage de l'halofantrine, voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.

### **Chimioprophylaxie**

#### *Posologie standard*

La dose chimioprophylactique recommandée de Lariam est d'environ 5 mg/kg de poids corporel une fois par semaine.

<u>Poids corporel</u>	<u>Dose</u>
5-20 kg	¼ comprimé
>20-30 kg	½ comprimé
>30-45 kg	¾ comprimé
>45 kg	1 comprimé

Afin d'être sûr, avant l'arrivée dans la zone endémique, que l'administration de méfloquine est bien tolérée, il est recommandé de commencer la chimioprophylaxie par méfloquine 10 jours avant le départ (c.-à-d. première prise 10 jours avant le départ et 2ème prise 3 jours avant le départ). Les doses suivantes doivent être prises une fois par semaine (à jour fixe).

Chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, l'expérience de Lariam est limitée. La posologie pour l'enfant a été extrapolée à partir de la dose recommandée chez l'adulte (voir rubrique 5.2).

#### *Posologie particulière*

Pour les voyageurs de dernière minute vers les régions à risque élevé, s'il n'est pas possible de démarrer la chimioprophylaxie une semaine avant l'arrivée dans la région endémique, l'administration d'une "dose de charge", qui consiste en une dose hebdomadaire administrée chaque jour pendant 3 jours consécutifs, suivie par après de la posologie hebdomadaire standard, est recommandée.

Jour 1	1ère dose
Jour 2	2ème dose
Jour 3	3ème dose
Après	posologie hebdomadaire standard

Lorsque le voyageur prend aussi un autre médicament, il est également souhaitable de commencer la chimioprophylaxie 2 à 3 semaines avant le départ, afin de s'assurer que l'association des médicaments est bien tolérée (voir rubrique 4.5).

Afin de réduire le risque de développement d'un paludisme après avoir quitté la zone d'endémie, le traitement chimioprophylactique sera poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires pour assurer un taux sanguin suffisant lorsque les mérozoïtes émergent du foie.

## Résumé des caractéristiques du produit

### Traitement

#### *Posologie standard*

Pour les patients non-immuns, la dose curative totale recommandée de méfloquine est de 20-25 mg/kg de poids corporel.

<u>Poids corporel (kg)</u>	<u>Dose totale</u>	<u>Dose divisée (*)</u>
5-10 kg	½-1 comprimé	
>10-20 kg	1-2 comprimés	
>20-30 kg	2-3 comprimés	2+1
>30-45 kg	3-4 comprimés	2+2
>45-60 kg	5 comprimés	3+2
>60 kg	6 comprimés	3+2+1

\*Le fractionnement de la dose thérapeutique totale en 2-3 prises à intervalles de 6 à 8 heures peut réduire la survenue et la sévérité des effets indésirables.

Chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, l'expérience de Lariam est limitée.

On n'a pas d'expérience spécifique concernant des doses totales de plus de 6 comprimés chez les patients d'un poids très élevé.

#### *Posologie particulière*

Un traitement combiné à base d'artémisine (TCA) est recommandé comme standard de soins pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*, indépendamment de la région où il a été contracté. La méfloquine est une molécule-partenaire recommandée pour l'inclusion dans le TCA. Les thérapies combinées à base d'artémisinine devraient inclure au moins 3 jours de traitement par un dérivé de l'artémisinine. Les modèles de résistance locale dans la région où l'infection a été acquise doivent toujours être pris en considération lors de la prescription d'un antipaludéen.

Chez les patients partiellement immuns, c'est-à-dire les habitants des régions endémiques, une dose complète sera également utilisée.

Les patients qui vomissent moins de 30 minutes après la prise du médicament prendront une seconde dose complète. Si le vomissement apparaît 30 à 60 minutes après la prise, une demi-dose complémentaire sera prise.

Après un traitement du paludisme dû à *P. vivax*, il faut envisager, à titre de chimioprophylaxie d'une rechute, l'administration d'un dérivé de la 8-aminoquinoléine (la primaquine) afin d'éliminer les formes hépatiques.

Si un cycle complet de traitement au Lariam ne conduit pas à une amélioration dans les 48 à 72 heures, Lariam ne sera pas réutilisé. Un traitement alternatif sera utilisé. Si une crise de paludisme se manifeste brusquement au cours d'une période de prise de Lariam à titre chimioprophylactique, il faut évaluer avec soin quel est l'antipaludéen à utiliser pour le traitement. En ce qui concerne l'usage de l'halofantrine, voir rubriques 4.4 et 4.5.

En cas de paludisme aigu sévère, Lariam peut être donné après un traitement initial d'au moins 2-3 jours avec de la quinine par voie intraveineuse. Des interactions menant à des effets indésirables peuvent largement être évités en observant un délai d'au moins 12 heures après la dernière administration de quinine.

Il y a lieu d'avertir les patients qu'un traitement antipaludéen qui s'est avéré efficace n'exclut pas la possibilité d'une réinfection ou d'une recrudescence.

#### **Traitement de premier secours**

Lariam peut être prescrit pour être utilisé comme médicament de premier secours lorsque l'intervention rapide d'un médecin n'est pas possible dans les 24 heures d'apparition des symptômes. Le traitement commencera par une dose d'environ 15 mg/kg (soit 3 comprimés Lariam chez les patients de 45 kg ou plus). S'il n'est pas possible d'être examiné par un médecin dans les 24 heures, une seconde fraction de la dose curative totale (2 comprimés chez les patients

## Résumé des caractéristiques du produit

de 45 kg ou plus) sera prise 6-8 heures plus tard, pour autant qu'aucun effet indésirable sévère ne soit apparu. Les patients pesant plus de 60 kg devront prendre un comprimé supplémentaire 6-8 heures après la seconde prise. (Voir les recommandations posologiques pour le traitement à la rubrique 4.2).

Recommander aux patients de consulter un médecin dès que possible même s'ils se sentent complètement rétablis pour confirmer ou rejeter le diagnostic soupçonné.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au principe actif ou à un produit apparenté (p.ex. quinine, quinidine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Chimio prophylaxie chez les patients présentant une dépression active, ayant des antécédents de dépression, trouble de l'anxiété généralisée, psychose, tentatives de suicide, idées suicidaires et comportements d'auto-mise en danger, schizophrénie ou autres troubles psychiatriques, ou ayant des antécédents de convulsions de toutes origines (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- L'halofantrine ne doit pas être utilisée pendant une chimio prophylaxie ou un traitement du paludisme par méfloquine ou dans les 15 semaines après la dernière dose de méfloquine, en raison du risque d'une prolongation potentiellement mortelle de l'intervalle QTc (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Chez les patients ayant des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique, une complication du paludisme falciparum avec hémolyse intravasculaire massive provoquant l'hémoglobinurie.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets indésirables neuropsychiatriques

**La méfloquine peut provoquer des symptômes psychiatriques tels que troubles de l'anxiété, paranoïa, dépression, hallucinations et psychose. Des symptômes psychiatriques tels que insomnie, rêves étranges/cauchemars, anxiété aiguë, dépression, agitation ou confusion doivent être considérés comme prémonitoires pour un événement plus grave (voir rubrique 4.8). Des cas de suicide, pensées suicidaires et comportement d'auto-mise en danger comme une tentative de suicide (voir rubrique 4.8) ont été rapportés.**

**Les patients sous chimio prophylaxie du paludisme par méfloquine seront informés que si ces réactions ou changements de leur état mental se produisent pendant l'utilisation de méfloquine, ils doivent arrêter de prendre la méfloquine et consulter immédiatement un médecin afin que la méfloquine puisse être remplacée par un autre médicament pour la prévention du paludisme.**

**Des effets indésirables peuvent aussi survenir après l'arrêt du médicament. Chez un petit nombre de patients, on a rapporté que des réactions neuropsychiatriques (par ex., dépression, étourdissements ou vertiges et pertes d'équilibre) pouvaient persister pendant des mois ou plus, même après l'arrêt du médicament.**

**Pour minimiser le risque de ces effets indésirables, la méfloquine ne doit pas être utilisée en chimio prophylaxie chez les patients présentant des troubles psychiatriques actifs ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques, tels que dépression, troubles de l'anxiété, schizophrénie ou autres troubles psychiatriques (voir rubrique 4.3).**

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité allant de l'événement cutané modéré à l'anaphylaxie peuvent se produire (voir rubrique 4.8).

#### Toxicité cardiaque

L'administration concomitante de méfloquine et d'autres produits apparentés (par ex., quinine, quinidine et chloroquine) peut produire des anomalies électrocardiographiques. Etant donné le risque d'une prolongation potentiellement fatale de l'intervalle QTc, l'halofantrine ne peut pas être donnée pendant une chimio prophylaxie ou un traitement du paludisme par méfloquine ou dans les 15 semaines après la dernière administration de méfloquine. Etant donné l'augmentation des

## Résumé des caractéristiques du produit

concentrations plasmatiques et la demi-vie d'élimination de la méfloquine suite à la co-administration avec le kétoconazole, le risque de prolongation de QTc peut aussi être attendu si le kétoconazole est pris pendant une chimioprophylaxie ou un traitement du paludisme par méfloquine ou dans les 15 semaines après la dernière administration de méfloquine (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Il sera conseillé aux patients de consulter un médecin si des signes d'arythmie ou des palpitations se produisent au cours de la chimioprophylaxie par méfloquine. Ces symptômes peuvent, dans de rares cas, précéder des effets indésirables cardiologiques graves.

### **Convulsions**

La méfloquine peut accroître le risque de convulsions chez les patients épileptiques. Chez ces patients, la méfloquine ne sera donc prescrite qu'à titre curatif (c.-à-d. pas en thérapie stand-by) et pour autant que des raisons médicales impérieuses justifient son utilisation (voir rubrique 4.3 et 4.5).

L'administration concomitante de méfloquine et d'anticonvulsivants (par ex., acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne) peut réduire la maîtrise des crises épileptiques en abaissant les taux plasmatiques de l'anticonvulsivant. Par conséquent, chez les patients prenant simultanément des médicaments antiépileptiques, y compris l'acide valproïque, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne et de la méfloquine, le taux sanguin de leur médicament anticonvulsivant sera surveillé et la posologie sera ajustée si nécessaire.

L'administration concomitante de méfloquine et de médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), bupropion; antipsychotiques; tramadol; chloroquine ou certains antibiotiques) peut augmenter le risque de convulsions (voir rubrique 4.5).

### **Neuropathie**

Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques tels que douleur, sensation de brûlures, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, seuls ou en association) ont été rapportés chez des patients recevant de la méfloquine.

Le traitement par la méfloquine sera interrompu chez les patients présentant des symptômes de neuropathie, y compris douleur, sensation de brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire, afin de prévenir le développement d'une maladie irréversible (voir rubrique 4.8).

### **Affections oculaires**

Tout patient présentant des troubles visuels sera adressé à un médecin, étant donné que certaines affections (telles que maladies de la rétine ou neuropathie optique) peuvent nécessiter l'arrêt du traitement par méfloquine.

### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être prolongée, conduisant à des concentrations plasmatiques plus élevées et un risque plus élevé d'effets indésirables.

### **Insuffisance rénale**

En raison de données limitées, la méfloquine sera administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### **Pneumopathie**

Une pneumopathie d'étiologie probablement allergique a été rapportée chez des patients recevant de la méfloquine (voir rubrique 4.8). Il sera conseillé aux patients qui développent des signes de dyspnée, une toux sèche ou de la fièvre, etc., tout en recevant de la méfloquine, de consulter un médecin afin de subir une évaluation médicale.

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Des cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été rapportés pendant le traitement par méfloquine (voir rubrique 4.8)

### **Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4**

Les inhibiteurs et les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique / le métabolisme de la méfloquine, conduisant à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques de méfloquine (voir rubrique 4.5).

### **Interaction avec les vaccins**

Quand la méfloquine est utilisée en même temps qu'un vaccin antityphique oral constitué à partir d'une souche vivante, une atténuation de l'immunisation ne peut pas être exclue. C'est pourquoi des vaccinations avec des bactéries vivantes atténuées seront terminées au moins 3 jours avant la première prise de méfloquine (voir rubrique 4.5).

### **Utilisation à long terme**

Au cours des essais cliniques, ce médicament n'a pas été administré pendant plus d'une année. Si le médicament doit être administré pendant une période prolongée, des évaluations périodiques seront effectuées, y compris des tests de la fonction hépatique et des examens ophtalmologiques périodiques.

### **Intolérance au galactose**

Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne prendront pas ce médicament.

### **Résistance géographique au médicament**

On observe des profils géographiques de résistance aux médicaments pour *P. falciparum* et le choix préférentiel pour une chimioprophylaxie du paludisme peut varier d'une région à l'autre. Une résistance de *P. falciparum* à la méfloquine a été rapportée, principalement dans les zones de résistance multi-médicamenteuse en Asie du Sud-Est. Une résistance croisée entre la méfloquine et l'halofantrine et une résistance croisée entre la méfloquine et la quinine ont été observées dans certaines régions. Pour obtenir des conseils sur les profils géographiques de résistance, les centres d'expertise nationaux compétents seront consultés.

### **Hypoglycémie**

La possibilité d'une hypoglycémie chez les patients avec hypoglycémie hyperinsulinémique congénitale doit être envisagée.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Halofantrine**

Il est prouvé que l'utilisation d'halofantrine pendant une chimioprophylaxie ou un traitement du paludisme par la méfloquine, ou dans les 15 semaines après la dernière dose de méfloquine, provoque un allongement important de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3 and 4.4). on n'a pas observé d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc avec la méfloquine seule.

### **Kétoconazole**

Etant donné l'augmentation des concentrations plasmatiques et la demi-vie d'élimination de la méfloquine suite à la coadministration avec le kétoconazole, le risque de prolongation de QTc peut aussi être attendu si le kétoconazole est pris pendant un traitement par Lariam pour chimioprophylaxie ou traitement du paludisme ou dans les 15 semaines après la dernière administration de Lariam (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### **Autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc**

L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour altérer la conduction cardiaque (par ex., anti-arythmiques ou  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, antihistaminiques ou agents H1-bloquants, antidépresseurs tricycliques et phénothiazines) pourraient également contribuer à une prolongation de l'intervalle QTc.

### **Anticonvulsivants et médicaments abaissant le seuil épileptogène**

Les patients prenant de la méfloquine pendant un traitement concomitant par anticonvulsivants (par ex., acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne) ont présenté une perte de contrôle des crises épileptiques et un taux sanguin d'anticonvulsivants plus faible que prévu. Par conséquent, des adaptations du dosage de médicaments antiépileptiques peuvent être nécessaires dans certains cas.

L'administration concomitante de méfloquine et de médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), bupropion; antipsychotiques; tramadol; chloroquine ou certains antibiotiques) peut augmenter le risque de convulsions (voir rubrique 4.4).

### **Autres interactions/ Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4**

La méfloquine n'inhibe pas et n'induit pas le système enzymatique du cytochrome P450. Il n'est donc pas attendu que le métabolisme des médicaments donnés concomitamment avec la méfloquine soit affecté. Cependant, les inducteurs (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, efavirenz) et les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique/ le métabolisme de la méfloquine, conduisant à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques de méfloquine. Les conséquences cliniques de ces effets sont inconnues et une surveillance clinique étroite est justifiée. (voir rubrique 4.4)

### **Interaction avec les vaccins**

Quand la méfloquine est utilisée en même temps qu'un vaccin antityphique oral constitué à partir d'une souche vivante, une atténuation de l'immunisation ne peut pas être exclue. C'est pourquoi des vaccinations avec des bactéries vivantes atténuées seront terminées au moins 3 jours avant la première prise de méfloquine (voir rubrique 4.4).

### **Médicaments apparentés**

L'administration concomitante de Lariam et d'autres produits apparentés (p.ex. quinine, quinidine et chloroquine) peut produire des anomalies électrocardiographiques et augmenter le risque de convulsions (voir rubrique 4.2).

D'autres interactions médicamenteuses ne sont pas connues. Néanmoins, les effets de la méfloquine seront contrôlés avant le départ chez les voyageurs recevant d'autres médicaments, en particulier les diabétiques et les patients utilisant des anticoagulants.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Méfloquine est tératogène chez le rat et la souris et embryotoxique chez le lapin; une grande expérience clinique avec Lariam en tant que traitement chimioprophylactique n'a cependant pas révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques.

Par conséquent :

- En raison de la gravité du paludisme pendant la grossesse, il convient de décourager les femmes enceintes ou les femmes qui souhaitent tomber enceintes de voyager dans des zones endémiques. Un traitement chimioprophylactique par méfloquine peut être envisagé quel que soit le terme de la grossesse, mais en suivant strictement les indications.
- L'utilisation de méfloquine en tant que traitement curatif chez les femmes enceintes est limitée au traitement du paludisme sévère sans complication lorsque la quinine est contre-indiquée ou en cas de résistance de *Plasmodium falciparum* à la quinine.

Dans le cas d'une grossesse imprévue, la chimioprophylaxie du paludisme par Lariam n'est pas considérée comme une indication pour interrompre la grossesse. Pour l'utilisation de méfloquine pendant la grossesse, les directives nationales et internationales actuelles seront consultées.

### **Allaitement**

La méfloquine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités dont l'activité n'est pas connue. Comme mesure de précaution, on évitera méfloquine chez la femme allaitante. Pour l'utilisation de méfloquine pendant l'allaitement, les directives nationales et internationales actuelles seront consultées.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La prudence est requise à l'égard des activités nécessitant de la vigilance et une fine coordination motrice comme la conduite d'un véhicule, le pilotage d'un avion, l'utilisation de machines et la plongée en eaux profondes, étant donné qu'étourdissements, vertiges, pertes d'équilibre ou autres troubles du système nerveux central ou périphérique et troubles psychiatriques ont été rapportés pendant et après l'utilisation de méfloquine. Ces effets peuvent survenir après l'arrêt du traitement. Chez un petit nombre de patients, on a rapporté que les étourdissements ou les vertiges et les pertes d'équilibre pouvaient persister des mois ou plus, même après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### a) Résumé du profil d'innocuité

Aux doses administrées pour le paludisme aigu, les effets indésirables de la méfloquine peuvent ne pas se distinguer des symptômes de la maladie elle-même. En chimioprophylaxie, le profil d'innocuité de la méfloquine est caractérisé par une prédominance des effets indésirables neuropsychiatriques. Des effets indésirables peuvent aussi survenir après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents d'une chimioprophylaxie par méfloquine sont les nausées, les vomissements et les étourdissements. Les nausées et les vomissements sont généralement de nature bénigne et peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, malgré l'accroissement des taux plasmatiques du médicament. Chez un petit nombre de patients, on a rapporté que des réactions neuropsychiatriques (par ex., dépression, étourdissements ou vertiges et pertes d'équilibre) pouvaient persister pendant des mois ou plus, même après l'arrêt du médicament.

##### b) Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Dans le tableau ci-dessous, un aperçu des effets indésirables est présenté, basé sur des données post-marketing et une étude randomisée en double-aveugle incluant 483 patients sous méfloquine (Overbosch et al, 2001). Les fréquences présentées dans ce tableau sont basées sur l'étude randomisée en double aveugle.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes Medra et catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent (> 1/10), fréquent ( $\geq 1/100$ à <1/10), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ à <1/100), rare ( $\geq 1/10\ 000$ à <1/1\ 000), très rare (<1/10\ 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.	
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique<sup>c)</sup></i></b>	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, leucocytose, thrombopénie
<b><i>Affections du système immunitaire<sup>c)</sup></i></b>	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité allant de l'événement cutané modéré à l'anaphylaxie
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit
<b><i>Affections psychiatriques<sup>a),b),c)</sup></i></b>	
Très Fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Fréquent	Dépression, anxiété
Fréquence indéterminée	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires et comportement d'auto-mise en danger, trouble bipolaire, trouble psychotique comprenant par exemple, le trouble délirant, la dépersonnalisation, la manie et la schizophrénie/le trouble schizophréniforme, paranoïa, crises de panique, état confusionnel, hallucinations,

## Résumé des caractéristiques du produit

	agressivité, agitation, nervosité, sautes d'humeur, troubles de l'attention
<b><i>Affections du système nerveux</i></b> <sup>a),b), c)</sup>	
Fréquent	Etourdissements, céphalées
Fréquence indéterminée	Encéphalopathie, paralysie du nerf crânien, convulsions, amnésie (parfois de longue durée de plus de 3 mois), syncope, troubles de la parole, troubles de la mémoire, trouble de l'équilibre, démarche anormale, neuropathie périphérique motrice (y compris paresthésies, tremblements et ataxie), neuropathie périphérique sensorielle, somnolence
<b><i>Affections oculaires</i></b> <sup>c)</sup>	
Fréquent	Déficiência visuelle
Fréquence indéterminée	Cataracte, troubles de la rétine et neuropathie optique qui peuvent se produire avec une latence pendant ou après le traitement, vision floue
<b><i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i></b>	
Fréquent	Vertiges
Fréquence indéterminée	Troubles vestibulaires, y compris acouphène, surdité partielle (parfois prolongée), déficience auditive, hyperacousie
<b><i>Affections cardiaques</i></b> <sup>c)</sup>	
Fréquence indéterminée	Bloc atrio-ventriculaire, tachycardie, palpitations, bradycardie, pouls irrégulier, extrasystoles, autres troubles transitoires de la conduction
<b><i>Affections vasculaires</i></b>	
Fréquence indéterminée	Affections cardiovasculaires (hypotension, hypertension, bouffées de chaleur)
<b><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></b> <sup>c)</sup>	
Fréquence indéterminée	Pneumonie, pneumopathies d'étiologie probablement allergique, dyspnée
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Fréquent	Nausée, diarrhée, douleur abdominale, vomissements
Fréquence indéterminée	Pancréatite, dyspepsie
<b><i>Affections hépatobiliaires</i></b> <sup>c)</sup>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique, hépatite, ictère, augmentation transitoire asymptomatique des transaminases (ALT, AST, GGT)
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
Fréquent	Prurit
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, éruption cutanée, érythème, urticaire, alopecie, hyperhidrose
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie
<b><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	
Fréquence indéterminée	Œdème, douleur thoracique, asthénie, malaise, fatigue, frissons, fièvre
<b><i>Troubles rénaux et urinaires</i></b>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale sévère, néphrite, créatinine sanguine augmentée

a) Occasionnellement, il a été rapporté que ces symptômes persistent pendant une longue période après l'arrêt du traitement par la méfloquine.

b) Voir la section 4.8 c)

c) Voir la rubrique 4.4

### **c) Description d'effets indésirables sélectionnés**

#### **Effets indésirables neuropsychiatriques**

Si des réactions neuropsychiatriques ou des changements de l'état mental se produisent pendant une chimioprophylaxie par méfloquine, il sera conseillé au patient d'arrêter de prendre de la méfloquine et de consulter immédiatement un médecin afin que la méfloquine puisse être remplacée par un autre médicament pour la prévention du paludisme (voir rubrique 4.4).

#### **Troubles du sommeil et rêves étranges/cauchemars**

Les rêves anormaux et l'insomnie sont des réactions indésirables très fréquentes avec méfloquine, leur signification doit donc être considérée dans l'évaluation globale des patients décrivant des réactions ou changements à leur état mental avec méfloquine (voir rubrique 4.4, encadré de mise en garde).

Des études in vitro et in vivo n'ont montré aucune hémolyse associée à un déficit en 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:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes et signes*

En cas de surdosage de méfloquine, les symptômes décrits à la rubrique 4.8 peuvent être plus prononcés.

### *Traitement*

Suite à un surdosage de méfloquine, les patients seront pris en charge par des soins de soutien et symptomatiques. Il n'y a pas d'antidotes spécifiques. L'utilisation de charbon activé par voie orale pour limiter l'absorption de méfloquine peut être envisagée dans l'heure suivant l'ingestion d'une surdose.

Surveiller la fonction cardiaque (si possible par ECG) et l'état neuropsychiatrique pendant au moins 24 heures. Fournir un traitement de soutien intensif et symptomatique selon l'exigence du cas, en particulier pour des troubles cardiovasculaires. L'élimination de la méfloquine et de ses métabolites par hémodialyse est limitée.

Centre Antipoisons : 070/245.245.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : méthanolquinoline, antipaludéen, antiprotozoaire, antiparasitaire, code ATC : P01BC02

## Résumé des caractéristiques du produit

Lariam agit sur les formes intraérythrocytaires asexuées des parasites du paludisme chez l'être humain : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Lariam est également efficace à l'égard des parasites du paludisme résistants à d'autres antipaludéens tels que la chloroquine, le proguanil, la pyriméthamine et les associations pyriméthamine-sulfamide.

Une résistance du *P. falciparum* à la méfloquine a été signalée, principalement dans des régions de multi-résistance en Asie du Sud-Est. Des résistances croisées entre la méfloquine et l'halofantrine et entre la méfloquine et la quinine ont été observées dans certaines régions.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

En l'absence d'une forme intraveineuse, la biodisponibilité absolue par voie orale de la méfloquine n'a pas été déterminée. Comparé à une solution orale, le comprimé montra une biodisponibilité de plus de 85%. La présence de nourriture augmente de manière significative la vitesse et l'étendue de l'absorption, entraînant une augmentation de la biodisponibilité d'environ 40%. Les concentrations plasmatiques atteignent un pic 6 à 24 heures (médiane : environ 17 heures) après une seule dose de Lariam. Les concentrations plasmatiques maximales exprimées en microgrammes par litre correspondent approximativement à la dose exprimée en milligrammes (p.ex. une dose unique de 1000 mg donne lieu à une concentration maximale d'environ 1000 µg/l). Lors de la prise hebdomadaire de 250 mg, des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de 1000-2000 µg/l sont atteintes après 7 à 10 semaines.

#### Distribution

Chez l'adulte en bonne santé, le volume apparent de distribution est d'environ 20 l/kg, ce qui indique une large distribution tissulaire. L'accumulation de la méfloquine dans les érythrocytes parasités peut conduire à un rapport concentration dans les hématies/concentration plasmatique d'environ 2. La liaison de la méfloquine aux protéines est d'environ 98%. L'expérience clinique suggère, pour la méfloquine, une valeur de l'ordre de 600 µg/l en ce qui concerne la concentration plasmatique minimale pour la suppression du parasite.

La méfloquine passe la barrière placentaire. L'excrétion dans le lait maternel paraît minimale (voir rubrique 4.6).

#### Biotransformation

La méfloquine est largement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450. Dans les études in vitro et in vivo, on a fortement suggéré que le CYP3A4 est l'isoforme majeure impliquée. Deux métabolites de la méfloquine ont été identifiés chez l'homme. Le métabolite principal, l'acide 2,8-bis-trifluorométhyl-4-quinolinecarboxylique, est inactif sur le *P. falciparum*. Dans une étude chez des volontaires sains, le métabolite acide carboxylique apparut dans le plasma 2 à 4 heures après une dose orale unique. Les concentrations maximales dans le plasma du métabolite, environ 50% plus élevées que celles de la méfloquine, furent atteintes après 2 semaines. Par la suite, les taux plasmatiques du métabolite principal et de la méfloquine diminuèrent à une vitesse similaire. L'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps (ASC) du métabolite principal était 3 à 5 fois plus grande que celle de la méfloquine.

L'autre métabolite, un alcool, ne fut présent qu'en une très faible quantité.

#### Élimination

Dans plusieurs études chez des adultes en bonne santé, la demi-vie d'élimination moyenne varia entre 2 et 4 semaines, avec une moyenne d'environ 3 semaines. La clairance totale, essentiellement hépatique, est de l'ordre de 30 ml/min. Des preuves existent d'une excrétion de la méfloquine principalement dans la bile et les fèces. Chez des volontaires, l'excrétion urinaire de méfloquine inchangée et de son principal métabolite fut de respectivement 9 et 4% environ de la dose. La concentration d'autres métabolites ne put être mesurée dans l'urine.

#### Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Chez les enfants et les personnes âgées, aucun changement lié à l'âge n'a été observé dans les paramètres pharmacocinétiques de la méfloquine. C'est pourquoi la posologie chez les enfants a été extrapolée à partir de la dose recommandée chez les adultes.

## Résumé des caractéristiques du produit

Etant donné qu'une faible proportion seulement du médicament est éliminée par voie rénale, aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. La méfloquine et son principal métabolite ne sont pas éliminés de façon appréciable par l'hémodialyse. Aucun ajustement particulier de la dose chimioprophylactique n'est indiqué chez les patients sous dialyse pour obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles chez les personnes en bonne santé.

La grossesse n'exerce, au point de vue clinique, aucun effet notable sur la pharmacocinétique de la méfloquine.

Des différences pharmacocinétiques ont été constatées entre diverses ethnies. Dans la pratique cependant, ces variations sont négligeables comparées à celles que présentent la sensibilité du parasite au produit et la réceptivité de l'hôte au parasite sous l'influence de l'immunité.

Au cours d'une chimioprophylaxie de longue durée, la demi-vie d'élimination de la méfloquine reste inchangée.

Chez des patients gravement malades, tels ceux atteints de paludisme cérébral, l'absorption de la méfloquine peut être incomplète.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité chronique à des doses élevées chez les rongeurs et les chiens, des observations compatibles avec une phospholipidose ont été faites au niveau de plusieurs organes (foie, tissu lymphatique, œil). Ces observations sont en accord avec la longue demi-vie et l'accumulation de méfloquine dans les tissus. Chez le singe, aucun effet constant n'a été vu. La méfloquine traverse le placenta et est tératogène lorsqu'elle est administrée à doses élevées à des rats et des souris en début de gestation. Chez le lapin, des effets embryotoxiques ont été observés dans des conditions comparables. Chez les rats mâles, des modifications irréversibles de la fertilité ont été observées à doses élevées; ces modifications ont été réversibles à faibles doses quotidiennes (voir rubrique 4.6). Dans une série de tests in vitro et in vivo, la méfloquine n'était pas mutagène. Elle n'était pas cancérogène dans les études portant sur l'administration à vie chez des rats et des souris.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Lactose, Crospovidone, Amidon de maïs, Alginate d'ammonium – calcium, Poloxamère, Talc, Stéarate de magnésium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 8 comprimés blancs birainurés sous plaquettes (alu/alu).

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière.

Résumé des caractéristiques du produit

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE: BE149073  
LU: 2006058550 (0186658 : 1\*8 CPR)

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

16/10/1989 / 23/01/2006

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

06/2024

Date d'approbation : 05/2024