

MONOGRAPHIE

Pr LARIAM®

(comprimés de chlorhydrate de méfloquine)

méfloquine à 250 mg

Antipaludique

Hoffmann-La Roche Limitée
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario)
L5N 6L7

www.rochecanada.com

Numéro de présentation : 143381

Date de révision :

Le 3 mars 2011

® Marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée
© Copyright 1993-2011, Hoffmann-La Roche Limitée

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr}LARIAM®

(comprimés de chlorhydrate de méfloquine)
méfloquine à 250 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antipaludique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LARIAM (méfloquine) agit sur les formes intra-érythrocytaires asexuées des parasites du paludisme chez l'humain : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

LARIAM est efficace contre les parasites du paludisme résistants à d'autres antipaludiques, comme la chloroquine, le proguanil, la pyriméthamine et les associations pyriméthamine-sulfamide.

Des souches de *P. falciparum* résistantes à la méfloquine ont été signalées, surtout dans les zones à multirésistance de l'Asie du Sud-Est. Dans certaines régions, on a observé une résistance croisée entre la méfloquine et l'halofantrine, de même qu'entre la méfloquine et la quinine (voir **MISES EN GARDE**).

Pharmacocinétique clinique

Absorption

La biodisponibilité absolue de la méfloquine administrée par voie orale n'a pas été déterminée, car il n'y a pas de préparation intraveineuse disponible. La biodisponibilité des comprimés dépasse 85 % de la biodisponibilité d'une solution orale. La présence de nourriture augmente significativement la vitesse et l'ampleur de l'absorption, entraînant une hausse d'environ 40 % de la biodisponibilité. Les concentrations plasmatiques sont maximales de 6 à 24 heures (médiane : environ 17 heures) après l'administration d'une dose unique de LARIAM. Exprimée en µg/L, la concentration plasmatique maximale équivaut approximativement à la dose en mg (par exemple, une dose unique de 1 000 mg entraîne une concentration maximale de 1 000 µg/L). À la dose de 250 mg, une fois par semaine, des concentrations plasmatiques maximales de 1 000 à 2 000 µg/L sont atteintes après 7 à 10 semaines, à l'état d'équilibre.

Distribution

Chez les adultes en bonne santé, le volume de distribution apparent est d'environ 20 L/kg, ce qui indique une distribution tissulaire importante. La méfloquine peut s'accumuler dans les érythrocytes parasités; le rapport de la concentration érythrocytaire sur la concentration plasmatique est de 2 environ. Le taux de liaison aux protéines est de 98 % environ. On considère que des concentrations sanguines de méfloquine de l'ordre de 620 ng/mL sont nécessaires pour obtenir une efficacité prophylactique de 95 %.

La méfloquine traverse la barrière placentaire (voir **MISES EN GARDE : Grossesse**). Les quantités de méfloquine excrétées dans le lait maternel semblent être minimales (voir **PRÉCAUTIONS : Allaitement**).

Métabolisme

La méfloquine est largement métabolisée dans le foie par le système du cytochrome P450. Des études *in vitro* et *in vivo* portent fortement à croire que la principale isoforme participant à ce métabolisme est le CYP3A4. Deux métabolites de la méfloquine ont été identifiés chez l'humain. Le principal métabolite, l'acide 2-8-bis-trifluorométhyl-4-quinoléine-carboxylique, est inactif contre *P. falciparum*. Dans une étude chez des volontaires sains, le principal métabolite (sous forme d'acide carboxylique) est apparu dans le plasma de 2 à 4 heures après l'administration par voie orale d'une dose de méfloquine. La concentration plasmatique maximale de ce métabolite, qui était environ 50 % plus élevée que celle de la méfloquine, a été atteinte après 2 semaines. Par la suite, elle a diminué à une vitesse comparable à celle de la méfloquine. La surface sous la courbe de la concentration du principal métabolite en fonction du temps (SSC) a été de 3 à 5 fois plus importante que celle de la substance mère.

L'autre métabolite, sous forme d'alcool, n'était présent qu'en quantité minimale.

Élimination

Dans quelques études effectuées chez des adultes en bonne santé, la demi-vie d'élimination moyenne de la méfloquine a varié entre 2 et 4 semaines, la moyenne étant d'environ 3 semaines. La clairance totale, essentiellement hépatique, est environ 30 mL/min. Des données indiquent que la méfloquine est excrétée surtout dans la bile et les selles. Chez des volontaires, l'élimination urinaire de la méfloquine inchangée et de son principal métabolite représentait respectivement 9 % et 4 % de la dose. Les concentrations de leurs métabolites n'ont pu être mesurées dans l'urine.

Durant une *prophylaxie de longue durée*, la demi-vie d'élimination de la méfloquine demeure inchangée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Prophylaxie

LARIAM (méfloquine) est indiqué dans le traitement prophylactique des infections à *P. falciparum* ou à *P. vivax*, y compris contre les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine.

Traitement des infections à plasmodies aiguës

LARIAM est indiqué dans le traitement des infections à plasmodies aiguës, de gravité légère à modérée, causées par des souches sensibles à la méfloquine de *P. falciparum* (résistantes ou sensibles à la chloroquine) ou par *P. vivax*.

Remarques :

- 1) Dans les cas d'infections à plasmodies qui mettent la vie du patient en danger, sérieuses ou pernicieuses, causées par *P. falciparum*, les patients doivent recevoir un traitement antipaludique par voie intraveineuse. Le traitement peut être poursuivi par l'administration orale de LARIAM.

- 2) Les patients qui souffrent de paludisme aigu à *P. vivax*, traités par LARIAM, sont à haut risque de rechute parce que LARIAM n'élimine pas les formes exo-érythrocytaires (phase hépatique). Pour éviter une rechute, il faudrait, après le traitement initial par LARIAM de l'infection aiguë, que les patients reçoivent une 8-aminoquinoléine (par exemple, la primaquine).
- 3) Les données cliniques sont présentement insuffisantes pour établir de façon certaine l'effet de la méfloquine dans le traitement du paludisme causé par *P. ovale* ou *P. malariae*.

CONTRE-INDICATIONS

LARIAM (méfloquine) est contre-indiqué dans les cas connus d'hypersensibilité à la méfloquine, à des composés apparentés (p. ex., quinine, quinidine ou chloroquine) ou à tout ingrédient du comprimé.

On ne doit pas prescrire LARIAM en prophylaxie aux patients souffrant de dépression ou ayant des antécédents de convulsions ou de troubles psychiatriques (y compris la dépression, l'anxiété généralisée, une psychose, la schizophrénie ou un autre trouble psychiatrique majeur), car LARIAM peut déclencher ces affections.

MISES EN GARDE

L'administration concomitante de LARIAM (méfloquine) et de quinine, de quinidine, de chloroquine ou de médicaments provoquant un blocage bêta-adrénergique peut occasionner des anomalies électrocardiographiques ou un arrêt cardiaque. À cause du risque d'un allongement potentiellement fatal de l'intervalle QTc, l'administration d'halofantrine est contre-indiquée pendant l'administration de LARIAM en prophylaxie ou pour le traitement du paludisme, ou dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM (Voir **PRÉCAUTIONS : Généralités** et **Interactions médicamenteuses**). Le kétoconazole ne doit pas être administré en concomitance avec le traitement par LARIAM pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme ni dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM en raison du risque de prolongation potentiellement mortel de l'intervalle QTc. Le kétoconazole augmente les concentrations plasmatiques et la demi-vie de la méfloquine lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance (voir **ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE : Élimination** et **PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses**).

L'administration concomitante de LARIAM et de quinine, de quinidine ou de chloroquine peut augmenter le risque de convulsions (voir **PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses**).

Chez l'épileptique, la méfloquine, surtout à forte dose, peut augmenter le risque de convulsions. Par conséquent, LARIAM ne devrait lui être administré que comme traitement curatif et uniquement si son état clinique l'exige.

Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être prolongée, entraînant une hausse des concentrations plasmatiques et un risque accru

de réactions indésirables (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Élimination et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables signalées après la commercialisation du médicament**).

Chez un certain nombre de patients, la méfloquine peut causer des symptômes psychiatriques allant de l'anxiété, de la paranoïa et de la dépression aux hallucinations et aux comportements psychotiques. Il est arrivé que ces symptômes persistent longtemps après l'arrêt du traitement par la méfloquine. De rares cas d'idéation suicidaire et de suicide ont été rapportés, sans toutefois que l'on établisse un lien avec le médicament. Pour réduire la probabilité de ces réactions indésirables, les patients souffrant de dépression ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques (y compris la dépression, l'anxiété généralisée, une psychose, la schizophrénie ou un autre trouble psychiatrique majeur) ne doivent pas prendre de méfloquine à des fins prophylactiques.

Dans la chimioprophylaxie, le profil d'innocuité de la méfloquine est caractérisé par une prédominance de réactions indésirables neuropsychiatriques. Si des signes d'anxiété aiguë, de dépression, d'instabilité psychomotrice ou de confusion apparaissent, ils peuvent être des signes avant-coureurs d'un phénomène plus grave. Le cas échéant, le traitement doit être discontinué et un autre médicament doit être administré.

En raison de la longue demi-vie de la méfloquine, les réactions indésirables associées à LARIAM peuvent apparaître ou persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. On a signalé que chez un petit nombre de patients, les étourdissements ou les vertiges et la perte d'équilibre pouvaient continuer plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Des cas d'agranulocytose et d'anémie aplastique ont été signalés pendant le traitement par LARIAM (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

On a observé des modèles géographiques de résistance aux médicaments avec des souches de *P. falciparum*, et le choix privilégié de prophylaxie du paludisme pourrait être différent d'un endroit à l'autre. Des souches de *P. falciparum* résistantes à la méfloquine ont été signalées, surtout dans les zones à multirésistance de l'Asie du Sud-Est. Dans certaines régions, on a observé une résistance croisée entre la méfloquine et l'halofantrine, ainsi qu'entre la méfloquine et la quinine (voir **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Pour obtenir un avis actuel sur les modèles géographiques de résistance, veuillez consulter les centres d'experts nationaux.

Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Grossesse

La méfloquine traverse la barrière placentaire. Administrée à une dose de 5 à 20 fois supérieure à la dose thérapeutique chez l'humain, la méfloquine s'est révélée embryotoxique chez le lapin et tératogène chez le rat et la souris. L'innocuité de la méfloquine durant le premier trimestre de la grossesse n'a pas été établie. Des données disponibles indiquent que la méfloquine est sécuritaire et efficace après 16 semaines de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être avisées de prendre des mesures

contraceptives durant la prophylaxie par LARIAM et durant les trois mois qui suivent la dernière dose. Toutefois, dans le cas d'une grossesse non planifiée, on ne considère pas que la prophylaxie par LARIAM commande une interruption de la grossesse. La plupart des malformations congénitales majeures surviennent à une fréquence d'environ 2 à 5 nouveau-nés vivants sur 100 dans la population générale. La prévalence signalée de malformations congénitales lors de la prise de LARIAM se situe dans le même intervalle. Aucun type particulier de malformation congénitale n'a pu être détecté. Avant de prendre de la méfloquine pendant la grossesse, il y a lieu de consulter les lignes directrices nationales et internationales actuelles.

La grossesse n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la méfloquine.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour la plupart des médicaments, les réactions d'hypersensibilité ne peuvent être prévues, qu'il s'agisse de légers signes cutanés ou d'anaphylaxie. De telles réactions, y compris l'anaphylaxie, ont été associées à l'emploi de LARIAM (méfloquine).

Les personnes qui conduisent un véhicule, pilotent un avion, actionnent des machines, font de la plongée sous-marine ou effectuent toute autre activité nécessitant de la vigilance ou une coordination motrice fine doivent user de prudence, car on a noté des étourdissements ou un vertige, une perte d'équilibre ou d'autres troubles du système nerveux central ou périphérique pendant une période pouvant atteindre trois semaines après la prise de LARIAM. Chez un petit nombre de patients, on a signalé la persistance des étourdissements ou du vertige et des troubles de l'équilibre pendant des mois après l'arrêt du traitement par LARIAM (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament**). Si, au cours d'un traitement prophylactique, des signes d'anxiété aiguë, de dépression, d'instabilité psychomotrice ou de confusion apparaissent, ils peuvent être des signes avant-coureurs d'un phénomène plus grave. Le cas échéant, le traitement doit être discontinué et un autre médicament doit être recommandé.

LARIAM devrait aussi être administré avec précaution aux patients qui ont un trouble de conduction cardiaque. Des études chez l'animal portant sur l'administration parentérale ont montré que la méfloquine, dépresseur myocardique, possède 20 % de l'activité antifibrillante de la quinidine et 50 % du pouvoir de la quinine d'augmenter l'intervalle PR. L'effet de la méfloquine sur l'appareil cardio-vasculaire déficient n'a pas été évalué. Toutefois, des altérations électrocardiographiques passagères et silencieuses sur le plan clinique ont été signalées pendant le traitement par la méfloquine. Ces altérations comprenaient une bradycardie sinusale, une arythmie sinusale, un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, une prolongation de l'intervalle QTc et des ondes T anormales (voir **MISES EN GARDE** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Dans les cas de maladies cardiaques, les avantages d'un traitement par LARIAM devraient être évalués en fonction de la possibilité d'effets indésirables cardiaques.

Au cours d'essais cliniques, ce médicament n'a jamais été administré pendant plus d'un an. Si le médicament devait être administré sur une plus longue période, une évaluation périodique de la fonction hépatique entre autres devrait être effectuée, si cela est faisable. Même si les anomalies rétinienne associées chez l'humain à l'utilisation de la chloroquine à long terme n'ont pas été observées avec l'utilisation de la méfloquine, des rats qui ont ingéré à long terme de la méfloquine ont présenté des lésions oculaires liées à la dose (dégénérescence rétinienne, œdème rétinien et opacité du cristallin à des doses de 12,5 mg/kg/jour ou plus) (voir TOXICOLOGIE). Des examens ophtalmologiques périodiques sont donc recommandés.

Interactions médicamenteuses

Aperçu

La méfloquine est métabolisée dans le foie par le système du cytochrome P450. La méfloquine n'entraîne aucune inhibition ni induction du système du cytochrome P450. On ne prévoit donc pas de modification du métabolisme de tout autre médicament administré en concomitance avec la méfloquine. Cela dit, les agents qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique ou le métabolisme de la méfloquine, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de méfloquine et un risque potentiel de réactions indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque la méfloquine est administrée en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4. De même, les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique ou le métabolisme de la méfloquine, ce qui réduit les concentrations plasmatiques de méfloquine.

Inhibiteurs du CYP3A4

Dans une étude sur la pharmacocinétique de la méfloquine chez des volontaires sains (n = 8) ayant reçu une dose unique de 500 mg de méfloquine seule ou en concomitance avec 400 mg/jour de kétoconazole par voie orale, pendant 10 jours, on a noté que cette administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, avait entraîné une hausse des concentrations plasmatiques moyennes de méfloquine (hausse de 79 % de la SSC_{0-t} et de 64 % de la C_{max}) et de la demi-vie d'élimination (allongement de 39 % de la $t_{1/2}$).

Inducteurs du CYP3A4

Dans une autre étude de pharmacocinétique menée chez des volontaires sains (n = 7) recevant une dose unique de 500 mg de méfloquine en concomitance avec l'administration à long terme de 600 mg de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, cette administration concomitante a entraîné une réduction des concentrations plasmatiques de méfloquine (baisse de 68 % de la $SSC_{0-\infty}$ et de 19 % de la C_{max}).

Substrats et inhibiteurs de la glycoprotéine P

On a montré dans des études *in vitro* que la méfloquine est un substrat inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent, des interactions médicamenteuses pourraient également

se produire avec des médicaments qui sont des substrats de ce transporteur ou qui en modifient l'expression. La pertinence clinique de ces interactions reste toutefois à déterminer.

Les interactions médicamenteuses avec LARIAM n'ont pas été étudiées en détail.

L'administration concomitante de LARIAM et d'autres antipaludiques (p. ex., quinine, quinidine ou chloroquine) peut produire des anomalies électrocardiographiques. Si on doit utiliser de la quinine ou de la quinidine au début du traitement d'un accès palustre sévère, l'administration de LARIAM devrait être retardée d'au moins 12 heures après la dose finale de quinine ou de quinidine. Il faut également être prudent si d'autres médicaments qui modifient la conduction cardiaque (p. ex. antiarythmiques, bêta-bloquants, bloqueurs de canaux calciques, antihistaminiques ou inhibiteurs des récepteurs H₁ (astémizole, terféndine), antidépresseurs tricycliques et phénothiazines) sont aussi utilisés puisqu'ils peuvent contribuer à un allongement de l'intervalle QTc.

L'halofantrine ne doit pas être administrée en concomitance avec le traitement par LARIAM pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme ni dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM en raison du risque de prolongation potentiellement mortel de l'intervalle QTc. Des données démontrent que l'emploi d'halofantrine pendant l'administration prophylactique ou thérapeutique de LARIAM ou dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM cause un allongement significatif de l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE). Le kétoconazole ne doit pas être administré en concomitance avec le traitement par LARIAM pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme ni dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM en raison du risque de prolongation potentiellement mortel de l'intervalle QTc. Le kétoconazole augmente les concentrations plasmatiques et la demi-vie de la méfloquine lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.

Un patient qui avait déjà subi un infarctus du myocarde a fait un arrêt cardio-respiratoire 5 heures après avoir pris de la méfloquine. Du propranolol et de la chloroquine avaient également été pris. Ce patient s'est parfaitement remis.

L'administration concomitante de LARIAM et de quinine, de quinidine ou de chloroquine peut augmenter le risque de convulsions.

Des patients qui utilisaient LARIAM tout en prenant de l'acide valproïque ne maîtrisaient plus leurs convulsions, et leur taux sanguin d'acide valproïque était inférieur à la valeur attendue. Par conséquent, les patients qui prennent à la fois des médicaments anticonvulsivants (dont l'acide valproïque, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) et LARIAM devraient faire évaluer le taux sanguin de leur anticonvulsivant, et la dose de ce dernier devrait être modifiée en conséquence.

Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de sulfadoxine et de pyriméthamine n'a pas modifié le profil des effets indésirables.

Lors de l'administration concomitante de LARIAM et de vaccins antithyphoïdiques vivants oraux, la possibilité d'une atténuation de l'immunisation ne peut être écartée. La

vaccination par des vaccins faits de bactéries vivantes atténuées doit donc être terminée au moins trois jours avant l'administration de la première dose de LARIAM.

Une étude clinique contrôlée a été menée chez 20 sujets afin d'examiner l'interaction potentielle entre la méfloquine et l'alcool. Les concentrations sanguines d'alcool atteintes chez les patients prenant LARIAM (0,3 à 0,5 mg/mL) n'ont pas gêné la coordination des activités psychomotrices. La documentation décrit un cas unique de profond trouble psychiatrique transitoire évoquant une réaction néfaste à la méfloquine associée à une forte ingestion d'alcool (600 mL de whisky).

La méfloquine est fortement liée (98 %) aux protéines plasmatiques.

Aucune autre interaction médicamenteuse n'a été signalée. Toutefois, les effets de LARIAM doivent être examinés avant le départ chez les voyageurs prenant d'autres médicaments, surtout les diabétiques ou les personnes sous anticoagulants.

Modification de la capacité de se reproduire

Des études de reproduction chez le rat ont montré que la méfloquine avait des effets indésirables chez le mâle à de fortes doses (50 mg/kg/jour) et chez la femelle à des doses moyennes ou fortes (20 et 50 mg/kg/jour) (voir **TOXICOLOGIE : Toxicité à long terme**). L'administration de 250 mg/semaine de méfloquine (base) à des hommes adultes durant 22 semaines n'a pas mis en évidence d'effets néfastes sur leurs spermatozoïdes.

Allaitement

D'après une étude portant sur quelques femmes, de faibles quantités (3-4 %) de méfloquine ont été excrétées dans le lait maternel après la prise d'une dose équivalant à 250 mg du produit sous forme de base libre. La quantité de méfloquine excrétée dans le lait n'est d'aucune valeur prophylactique pour le nourrisson. Il faut être prudent quand on prescrit LARIAM à des mères qui allaitent. Avant de prescrire de la méfloquine aux femmes qui allaitent, il y a lieu de consulter les lignes directrices nationales et internationales actuelles.

Enfants

Deux études ont été menées dans le but de vérifier les effets de la méfloquine sur les enfants qui vivent dans une région où le paludisme à *P. falciparum* est endémique. Tous les enfants qui ont participé à ces études avaient au moins une faible parasitémie, et 18 à 40 % avaient une parasitémie significative avec ou sans symptômes légers de paludisme. À des doses uniques de 20 à 30 mg/kg, la méfloquine a provoqué, chez environ 10 à 20 % des sujets, des nausées et des vomissements, et chez environ 40 % des enfants, des étourdissements. La fréquence de ces effets indésirables est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

L'expérience avec LARIAM chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg est limitée. Aucune modification pertinente liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la méfloquine.

Personnes âgées

Aucune modification pertinente liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la méfloquine. Étant donné que des anomalies électrocardiographiques ont été observées chez les personnes traitées par LARIAM et que la cardiopathie sous-jacente est plus fréquente chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes, il faut évaluer les bienfaits du traitement par LARIAM par rapport au risque d'effets indésirables de nature cardiaque lorsqu'on prescrit le médicament à des patients âgés (voir **PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les insuffisants rénaux puisque seulement une petite partie du médicament est éliminée par voie rénale.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la méfloquine en présence d'une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée.

Autre

Des différences pharmacocinétiques ont été observées entre diverses *populations ethniques*. En pratique, cependant, ces différences sont d'importance mineure par rapport à l'état immunitaire de l'hôte et à la sensibilité du parasite.

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucune hémolyse associée au déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu

Aux doses utilisées pour le traitement des infections à plasmodies aiguës, les symptômes pouvant être attribuables au médicament ne peuvent être distingués des symptômes habituellement attribuables à la maladie même.

Chez les sujets qui reçoivent LARIAM (méfloquine) pour la prophylaxie du paludisme, les réactions indésirables observées le plus souvent sont les suivantes : nausées, vomissements, céphalées et étourdissements. Ces réactions indésirables sont généralement bénignes et peuvent diminuer lors d'un emploi prolongé. Dans la chimioprophylaxie, le profil d'innocuité de la méfloquine se caractérise par une prédominance des réactions indésirables neuropsychiatriques (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Parmi les sujets ayant reçu de la méfloquine comme traitement prophylactique antipaludique, la réaction indésirable la plus souvent observée était les vomissements (3 %). On a aussi signalé des cas d'étourdissements, de syncope, d'extrasystoles et d'autres réactions chez moins de 1 % des patients.

Chez les sujets ayant reçu de la méfloquine pour le traitement du paludisme, les réactions indésirables les plus souvent observées comprenaient : étourdissements, myalgie,

nausées, fièvre, céphalées, vomissements, frissons, diarrhée, éruptions cutanées, douleur abdominale, fatigue, perte d'appétit et acouphènes. Les effets secondaires notés chez moins de 1 % des patients comprenaient : bradycardie, perte de cheveux, troubles émotifs, prurit, asthénie, problèmes émotifs transitoires et perte des poils en phase télogène (phase de repos). Des cas de convulsions ont aussi été signalés.

Deux réactions indésirables graves ont été observées : un cas d'arrêt cardio-respiratoire chez un patient, peu après avoir pris une dose unique de méfloquine en prophylaxie pendant un traitement concomitant par propranolol (voir PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses), et un cas d'encéphalopathie de cause indéterminée pendant une administration prophylactique de méfloquine. Le lien entre l'encéphalopathie et la prise du médicament n'a pu être clairement établi.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament :

Les réactions indésirables les plus souvent observées étaient les suivantes :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, selles molles ou diarrhée et douleur abdominale. Ces réactions indésirables sont habituellement d'intensité légère et peuvent s'atténuer avec le temps.

Troubles nerveux : étourdissements, perte d'équilibre, céphalées et somnolence.

Troubles psychiatriques : troubles du sommeil (insomnie, rêves anormaux).

Réactions indésirables signalées moins fréquemment :

Troubles sanguins et du système lymphatique : agranulocytose, anémie aplastique (voir **MISES EN GARDE**).

Troubles cardiovasculaires : tachycardie, palpitations, bradycardie, irrégularité de la fréquence cardiaque, extrasystoles, autres troubles transitoires de la conduction cardiaque. Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire ont été signalés.

Une prolongation de l'intervalle QTc a été signalée lors de l'utilisation de la méfloquine. L'importance clinique de la prolongation de l'intervalle QTc lors de l'utilisation de la méfloquine n'a pas encore été déterminée (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Troubles de la vue : troubles visuels.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : troubles vestibulaires y compris des acouphènes et une baisse de l'acuité auditive.

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie.

Troubles généraux et liés au site d'administration : œdème, douleur thoracique, asthénie, malaise, fatigue, frissons, pyrexie.

Troubles hépatobiliaires : des troubles hépatiques liés au médicament, allant des élévations passagères et asymptomatiques des transaminases à l'insuffisance hépatique, ont été signalés.

Troubles immunitaires : Des cas isolés de réactions d'hypersensibilité allant de bénignes réactions cutanées à l'anaphylaxie ont été signalés.

Épreuves de laboratoire : On a noté une baisse de l'hématocrite, une hausse transitoire des transaminases, une leucopénie ou une hyperleucocytose, ainsi qu'une thrombopénie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : anorexie.

Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs : faiblesse musculaire, crampes musculaires, myalgie, arthralgie.

Troubles nerveux : syncope, convulsions, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, neuropathies sensorielles et motrices (y compris une paresthésie, des tremblements et une ataxie). Des cas isolés d'encéphalopathie ont été signalés.

Remarque :

La presse médicale mentionne que la fréquence des réactions neuropsychiatriques graves associées à LARIAM (p. ex., crises d'épilepsie, réactions psychotiques) était de 1/215 après le traitement et de 1/13 000 après l'emploi prophylactique.

Troubles psychiatriques : troubles émotionnels (agitation, instabilité psychomotrice, anxiété, dépression, instabilité de l'humeur, crises de panique, agressivité, réactions psychotiques ou paranoïdes), confusion, hallucinations (voir **MISES EN GARDE**).

De rares cas d'idéation suicidaire et de suicide ont été signalés, sans toutefois que l'on établisse un lien avec le médicament.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée. De très rares cas de pneumonite d'étiologie possiblement allergique ont été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées, exanthème, érythème, urticaire, prurit, perte de cheveux, hyperhidrose. Des cas isolés d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés.

Troubles vasculaires : troubles de la circulation (hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices).

En raison de la longue demi-vie de la méfloquine, des réactions indésirables à LARIAM peuvent survenir ou persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Chez un petit nombre de patients, on a signalé la persistance des étourdissements ou du vertige et des troubles de l'équilibre pendant des mois après l'arrêt du traitement par LARIAM.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures de soutien générales sont recommandées.

Signes et symptômes

En cas de surdosage par LARIAM, les symptômes décrits à la section Réactions indésirables peuvent être accentués.

Traitement

À la suite d'un surdosage par LARIAM, instaurer des soins symptomatiques et de soutien, particulièrement dans les cas de problèmes cardio-vasculaires. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Surveiller la fonction cardiaque (si possible par ECG) et l'état neuropsychiatrique durant au moins 24 heures. En présence de diarrhée ou de vomissements, administrer le traitement de réhydratation habituel.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LARIAM (méfloquine) devrait être pris avec de la nourriture et au moins un verre (240 mL) de liquide. Toutes les instructions posologiques s'appliquent à la méfloquine base. Les comprimés peuvent être écrasés et mis en suspension dans une petite quantité d'eau, de lait ou d'un autre liquide pour administration orale aux petits enfants ou aux autres personnes incapables d'avaler le comprimé entier.

Prophylaxie

La dose prophylactique recommandée de LARIAM est d'environ 5 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à concurrence de 250 mg).

1. Adultes et enfants pesant plus de 45 kg
Chez les personnes pesant plus de 45 kg, la dose prophylactique est de 250 mg de méfloquine (un comprimé LARIAM) une fois par semaine.
2. Enfants et adultes pesant moins de 45 kg

La dose hebdomadaire est réduite proportionnellement au poids corporel.

Poids	Dose
> 30-45 kg	$\frac{3}{4}$ comprimé
> 20-30 kg	$\frac{1}{2}$ comprimé
5-20 kg	$\frac{1}{4}$ comprimé

L'expérience sur l'emploi de LARIAM chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg est limitée. Les enfants pesant entre 5 et 10 kg recevront une dose prophylactique de méfloquine supérieure à la dose recommandée de 5 mg/kg; or, le comprimé ne peut être fractionné de façon précise en plus de quatre parties.

Prendre la première dose au moins une semaine avant d'arriver dans la zone endémique. Les doses hebdomadaires devraient toujours être prises le même jour de la semaine. Pour réduire le risque de paludisme après le départ de la zone endémique, il faut poursuivre la prophylaxie pendant 4 semaines additionnelles.

Voyage imprévu – Dose d'attaque

S'il n'est pas possible d'instaurer la thérapie une semaine avant l'arrivée dans la zone endémique, des données de la littérature indiquent qu'on peut administrer une dose d'attaque de méfloquine afin d'obtenir rapidement des taux sanguins efficaces du médicament; chez les adultes pesant plus de 45 kg, la dose d'attaque est un comprimé LARIAM (250 mg de méfloquine) une fois par jour pendant 3 jours, suivie de la dose hebdomadaire régulière durant le séjour dans la zone endémique et pendant 4 semaines après le départ de la zone endémique.

Jour 1	Première dose
Jour 2	Deuxième dose
Jour 3	Troisième dose
Par la suite	Dose hebdomadaire régulière

L'emploi d'une dose d'attaque peut aussi permettre une évaluation de la tolérance au médicament avant le voyage et permettre de passer à un autre produit approprié au besoin. Cependant, l'administration d'une telle dose est parfois associée à une augmentation de l'incidence d'effets indésirables. On peut aussi envisager la possibilité d'instaurer la prophylaxie par la méfloquine de 2 à 3 semaines avant le départ afin de déterminer la tolérance à LARIAM et de se donner le temps de pouvoir le remplacer par d'autres antipaludiques, au besoin.

Quand la prophylaxie avec LARIAM échoue, le médecin devrait évaluer avec soin quel antipaludique utiliser comme traitement. En ce qui concerne l'emploi de l'halofantrine, voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS.

Traitement

La dose thérapeutique totale recommandée de méfloquine pour les patients non immuns est de 20-25 mg/kg. Une dose totale plus faible de 15 mg/kg peut suffire chez les sujets partiellement immuns. Ainsi, les sujets non immuns pesant plus de 45 kg devraient recevoir en tout 1 250-1 500 mg de méfloquine (5-6 comprimés LARIAM) tandis que les sujets partiellement immuns du même poids devraient recevoir 750-1 000 mg (3-4 comprimés LARIAM) (voir le tableau suivant).

Posologies thérapeutiques totales recommandées de LARIAM selon le poids corporel et l'état immunitaire du patient*

	Patients non immuns	Patients partiellement immuns
< 20 kg**	¼ comprimé par 2,5-3 kg de poids	¼ comprimé par 4 kg de poids
	1 comprimé par 10-12 kg de poids	1 comprimé par 16 kg de poids
20-30 kg	2-3 comprimés	1 ½-2 comprimés
30-45 kg	3-4 comprimés	2-3 comprimés
45-60 kg	5 comprimés	3 comprimés
> 60 kg***	6 comprimés	4 comprimés

- * Le fait de fractionner les posologies curatives totales en 2-3 doses (p. ex. 3 + 1, 3 + 2, 3 + 2 + 1 comprimés) prises à intervalles de 6-8 heures peut réduire la sévérité ou la fréquence des effets indésirables (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).
- ** L'expérience avec LARIAM chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg est limitée.
- *** Il n'y a pas d'expérience spécifique avec des posologies totales de plus de 6 comprimés chez les patients dont le poids est très élevé.

Une deuxième dose complète devrait être administrée aux patients qui vomissent moins de 30 minutes après avoir pris le médicament. Si les vomissements surviennent de 30 à 60 minutes après la prise d'une dose, une demi-dose additionnelle devrait être administrée.

Les patients atteints de paludisme aigu à *P. vivax* traités par LARIAM sont à risque élevé de rechute parce que LARIAM n'élimine pas les formes exo-érythrocytaires (phase hépatique). Pour éviter une rechute après le traitement initial par LARIAM d'une infection aiguë, les patients devraient être traités subséquemment par une 8-aminoquinoléine (par exemple, la primaquine) afin d'éliminer les formes hépatiques.

Si au bout de 48-72 heures, le traitement complet par LARIAM n'entraîne pas d'amélioration, il faut envisager de passer à un autre traitement. Quand des épisodes de paludisme surviennent au cours de la prophylaxie par LARIAM, le médecin devrait évaluer avec soin quel antipaludique utiliser comme traitement. En ce qui concerne l'emploi de l'halofantrine, voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS.

On peut administrer LARIAM dans les cas aigus et graves de paludisme après un traitement initial intraveineux de quinine durant au moins 2-3 jours. On peut prévenir en grande partie les interactions entraînant des manifestations indésirables en allouant un délai d'au moins 12 heures après la dernière dose de quinine.

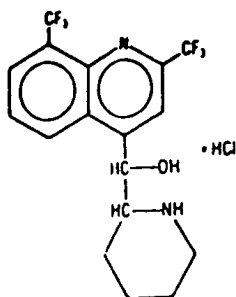
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Chimie

Nom commercial : LARIAM®

Dénomination commune : chlorhydrate de méfloquine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$

Masse moléculaire : 414,79

Nom chimique : DL-érythro-2-pipéridyl-2,8-bis(trifluorométhyl)-4-quinoléine-méthanol (chlorhydrate de)

Description : La méfloquine est un dérivé de 4-quinoléine-méthanol. C'est un analogue de la quinine qui porte en position 2 un groupement aryle. Le médicament est une poudre blanche, ou presque, et cristalline. Sa solubilité dans l'eau est de 0,35 g/100 mL à 25 °C. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 5,0-6,5. La valeur du pKa est d'environ 9. La substance fond à environ 252 °C, en se décomposant.

Composition : Chaque comprimé à 250 mg de LARIAM contient 250 mg de méfloquine (base) sous forme de chlorhydrate de méfloquine. Les ingrédients non médicinaux sont : alginate calcique d'ammonium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, poloxamère, stéarate de magnésium et talc.

Conservation : Conserver entre 15 et 30 °C. Les comprimés craignent l'humidité et doivent demeurer dans leur alvéole jusqu'au moment de la consommation.

FORME PHARMACEUTIQUE

Présentation

Les comprimés LARIAM à 250 mg (contenant 250 mg de méfloquine base sous forme de chlorhydrate de méfloquine) sont des comprimés blancs cylindriques à surfaces planes biseautées, rainurées en forme de croix (des deux côtés). Sur un des côtés sont gravés le nom ROCHE ainsi qu'un hexagone. LARIAM est offert en emballages alvéolés de 8 comprimés.

Mise au rebut des médicaments non utilisés / périmés

Il faut minimiser la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » en place dans votre région, le cas échéant.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Comprimés LARIAM (méfloquine) pour la prévention du paludisme

Ce feuillet de renseignements à l'intention des patients a été conçu uniquement pour les voyageurs qui prennent LARIAM à titre préventif contre le paludisme. Les renseignements qu'il contient peuvent ne pas s'appliquer aux patients atteints de paludisme et qui prennent LARIAM pour le traitement de cette maladie.

Une carte de renseignements de format portefeuille est fournie à la fin du présent document. Découpez-la et ayez-la sur vous pendant que vous prenez LARIAM.

Le présent document a été mis à jour en février 2009. Veuillez le lire avant de commencer à prendre LARIAM et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, car de nouveaux renseignements pourraient y avoir été ajoutés. Ce document ne remplace cependant pas un entretien avec le médecin ou le professionnel de la santé qui vous a prescrit LARIAM, pour discuter du produit et de la prévention du paludisme. Seuls vous et cette personne pouvez décider si LARIAM vous convient. Si vous ne pouvez pas prendre LARIAM, un autre médicament pourra vous être prescrit pour prévenir le paludisme.

Qu'est-ce que LARIAM?

LARIAM est le nom commercial d'un antipaludique (médicament qui prévient ou combat le paludisme) dont le principe actif est la méfloquine.

Chaque comprimé LARIAM à 250 mg contient 250 mg de méfloquine (base) sous forme de chlorhydrate de méfloquine. Les agents non médicinaux sont : alginate calcique d'ammonium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, poloxamère, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C. Comme ils craignent l'humidité, ils doivent, dans la mesure du possible, demeurer dans leur alvéole jusqu'au moment de la consommation.

Quels sont les points les plus importants à connaître sur LARIAM?

1. Pour prévenir le paludisme, il faut prendre LARIAM exactement tel que prescrit.

Le paludisme est une maladie infectieuse pouvant entraîner le décès; il se propage par des piqûres de moustique. Si vous voyagez dans des régions où les moustiques sont porteurs du parasite responsable du paludisme, vous devez prendre un médicament préventif. Très peu de médicaments ont été approuvés pour la prévention et le traitement du paludisme; LARIAM est l'un d'entre eux. Pris correctement, LARIAM peut prévenir le paludisme avec efficacité mais, comme tous les médicaments, il peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes.

2. Il arrive, quoique rarement, que LARIAM cause des problèmes mentaux sérieux chez certaines personnes.

Les effets secondaires les plus souvent signalés avec la prise de LARIAM, comme les nausées, les troubles du sommeil et les cauchemars, sont habituellement légers et ne poussent pas les gens à arrêter de prendre le médicament. Ceci dit, les personnes qui

prennent LARIAM ressentent parfois une anxiété profonde ou un sentiment de paranoïa, ont des hallucinations (impression de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas là, par exemple) ou font une dépression; ils ont parfois un comportement bizarre ou deviennent désorientés ou confus. On a aussi signalé certains cas où ces effets secondaires se sont poursuivis après l'arrêt du traitement par LARIAM. Dans certains cas, des patients prenant LARIAM ont eu des pensées suicidaires, et l'on a signalé des cas de suicide, quoique rares. Toutefois, on ne sait pas si LARIAM en était la cause.

Si vous prenez LARIAM pour prévenir le paludisme et que vous commencez soudainement à ressentir, sans aucune raison apparente, de l'anxiété, de la dépression, de l'agitation, de l'irritabilité, de la confusion (signes possibles de problèmes psychiatriques plus sérieux), ou si vous présentez d'autres effets secondaires sérieux, dont des palpitations ou des battements de cœur anormaux et persistants, consultez votre médecin ou un professionnel de la santé. Vous devez peut-être arrêter de prendre LARIAM et le remplacer par un autre médicament pour prévenir le paludisme. Si vous ne pouvez pas obtenir un autre médicament, quittez la région paludique. Sachez toutefois que le fait de quitter la région ne suffira peut-être pas à vous protéger contre le paludisme, et vous devrez quand même prendre un médicament de prévention contre cette maladie.

3. Vous devez prendre un médicament de prévention contre le paludisme avant votre départ, pendant votre séjour dans une région paludique et après votre retour.

Les médicaments approuvés au Canada pour la prévention du paludisme incluent LARIAM, la doxycycline, l'atovaquone, le proguanil, l'hydroxychloroquine et la chloroquine. Ces médicaments n'ont pas tous le même degré d'efficacité dans toutes les régions du monde où l'on peut contracter le paludisme. Les chloroquines, par exemple, ne sont pas efficaces dans les régions où le parasite responsable du paludisme a développé une résistance à la chloroquine. LARIAM peut se révéler efficace contre les parasites du paludisme résistants à la chloroquine ou à d'autres agents. Tous les agents utilisés pour la prévention du paludisme ont des effets secondaires différents. Par exemple, certains peuvent accroître la sensibilité de votre peau à la lumière du soleil (ce qui n'est pas le cas de LARIAM).

Précautions générales à l'égard de LARIAM

Ne prenez pas LARIAM pour **prévenir** le paludisme si :

- **vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de dépression;**
- **vous avez récemment eu une maladie ou des problèmes de type psychiatrique**, y compris un trouble anxieux, de la schizophrénie (type de maladie mentale grave) ou une psychose (perte de contact avec la réalité);
- **vous faites ou avez déjà fait des crises convulsives (épilepsie ou autres types de convulsions);**
- **vous avez de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose**, étant donné que ce produit contient du lactose;
- **vous êtes allergique à la quinine ou à la quinidine (médicaments liés à LARIAM).**

Informez le médecin ou le professionnel de la santé qui vous a prescrit LARIAM de tous vos problèmes de santé. LARIAM pourrait ne pas vous convenir dans certains cas, surtout dans les situations suivantes :

- **Troubles cardiaques.** LARIAM pourrait ne pas vous convenir.
- **Grossesse.** Informez le médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir. Il est dangereux pour la mère et l'enfant à naître (foetus) de contracter le paludisme pendant la grossesse. Par conséquent, demandez au médecin si vous devriez prendre LARIAM ou un autre médicament pour prévenir le paludisme pendant votre grossesse.
- **Allaitement.** LARIAM peut passer dans le lait maternel et entraîner des problèmes chez le nourrisson. Par conséquent, demandez à votre médecin si vous devez cesser d'allaiter ou utiliser un autre médicament.
- **Problèmes de foie.**

Informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris tous les produits sur ordonnance et les produits en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. Informez également le médecin si vous prenez des médicaments anticonvulsivants comme de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du phénobarbital et de la phénytoïne. Certains médicaments peuvent augmenter vos risques de présenter des effets secondaires sérieux avec LARIAM.

Comment dois-je prendre LARIAM?

Prenez LARIAM exactement tel que prescrit. Si vous pesez 45 kg (99 livres) ou moins, le médecin vous indiquera la dose exacte que vous devez prendre en fonction de votre poids. Nous disposons de très peu de renseignements sur l'emploi de LARIAM chez les enfants de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg.

Prévention du paludisme

- Pour les adultes et les enfants de plus de 45 kg, prendre 1 comprimé LARIAM au moins 1 semaine avant le départ (ou 2 ou 3 semaines avant le départ, selon les directives du médecin). Ainsi, vous serez protégé contre le paludisme, vous pourrez voir l'effet de LARIAM sur vous et la façon dont le médicament interagit avec les autres agents que vous prenez. **Prenez 1 comprimé LARIAM par semaine, le même jour chaque semaine, pendant que vous visitez la région paludique.**
- **Continuez de prendre LARIAM pendant 4 semaines après votre retour.** Si vous ne pouvez continuer de prendre LARIAM en raison des effets secondaires, ou pour toute autre raison, communiquez avec le médecin qui vous l'a prescrit.
- Prenez LARIAM immédiatement après un repas avec au moins une tasse (8 onces) d'eau.
- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez les doses suivantes à la date prévue, à partir du jour où vous avez pris la dose oubliée.
- Les enfants peuvent prendre les comprimés LARIAM entiers avec de l'eau ou broyés et mélangés avec de l'eau sucrée ou non. Le médecin vous indiquera la dose exacte à donner aux enfants en fonction de leur poids.

- Si un médecin ou un professionnel de la santé vous demande de cesser de prendre LARIAM en raison des effets secondaires ou pour toute autre raison, vous devrez prendre un autre médicament de prévention du paludisme. Vous devrez prendre **un tel médicament avant de visiter une région paludique, pendant votre séjour dans cette région et après votre retour. Si vous ne pouvez consulter un médecin ou un professionnel de la santé ou si vous ne pouvez obtenir un médicament autre que LARIAM, et que vous devez cesser de le prendre, quittez la région paludique. Sachez toutefois que le fait de quitter la région ne suffira peut-être pas à vous protéger contre le paludisme, et vous devrez quand même prendre un médicament de prévention contre cette maladie.**

Que dois-je faire en cas de surdosage?

En cas de surdosage du médicament, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Que dois-je éviter pendant que je prends LARIAM?

- **L'halofantrine (commercialisée sous différentes marques).** Il s'agit d'un médicament utilisé pour traiter le paludisme. La prise de ces deux médicaments ensemble, ou la prise d'halofantrine dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM, peut entraîner de sérieux problèmes cardiaques pouvant mener au décès.
- **Le kétoconazole.** Il s'agit d'un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques. La prise de ces deux médicaments ensemble, ou la prise de kétoconazole dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de LARIAM, peut entraîner de sérieux problèmes cardiaques, parfois mortels.
- **La grossesse. Les femmes devraient utiliser une méthode contraceptive efficace pendant un traitement par LARIAM.**
- **La quinine, la quinidine ou la chloroquine (autres médicaments utilisés pour traiter le paludisme).** La prise de ces agents avec LARIAM pourrait entraîner des variations dans la fréquence cardiaque ou augmenter le risque de convulsions.
- **L'alcool.** Il vaut mieux éviter de consommer de l'alcool pendant un traitement par LARIAM.

De plus :

- **Faites preuve de prudence au volant ou lors de toute activité** exigeant de la vigilance et des mouvements précis (coordination motrice précise). LARIAM peut entraîner des étourdissements ou un vertige ou des pertes d'équilibre, même après la fin du traitement.

- **Certains vaccins pourraient ne pas avoir d'effet s'ils sont administrés pendant un traitement par LARIAM.** Votre médecin pourrait vous demander d'attendre au moins 3 jours après l'injection d'un vaccin avant de commencer à prendre LARIAM.

Quels sont les effets indésirables possibles de LARIAM?

Comme c'est le cas de tous les médicaments, LARIAM peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets indésirables les plus souvent signalés avec LARIAM dans la prévention du paludisme incluent : nausées, vomissements, diarrhée, étourdissements, trouble du sommeil et cauchemars. Ces effets sont habituellement légers et ne poussent pas les gens à arrêter de prendre le médicament.

Chez un petit nombre de patients, on a signalé une persistance des étourdissements ou du vertige et des troubles de l'équilibre pendant des mois après l'arrêt du traitement.

LARIAM peut causer de sérieux problèmes mentaux chez certains patients (voir la section « Quels sont les points les plus importants à savoir au sujet de LARIAM? »).

LARIAM peut avoir un effet sur votre foie et vos yeux si vous devez le prendre pendant longtemps. Des problèmes de foie se sont produits, dont une insuffisance hépatique. Ils étaient associés à des symptômes hépatiques tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la faiblesse et un jaunissement de la peau et des yeux. Votre médecin vous indiquera si vous devez subir des tests pour les yeux ou le foie pendant votre traitement par LARIAM.

Des problèmes sanguins, comme une anémie aplastique (production insuffisance de cellules sanguines par la moelle osseuse) et une agranulocytose (diminution des globules blancs et des neutrophiles) se sont produits avec le traitement par LARIAM.

Que dois-je savoir d'autre sur la prévention du paludisme?

- **Déterminez si vous avez besoin d'un traitement de prévention du paludisme.** Avant de quitter le pays, discutez avec votre médecin de vos plans de voyage afin de déterminer si vous devez prendre un médicament pour prévenir le paludisme. Même dans les pays où il existe un risque de paludisme, il peut y avoir des régions où ce risque est inexistant. En général, le paludisme est plus fréquent dans les régions rurales (campagne) que dans les grandes villes, et plus fréquent pendant la saison des pluies, pendant laquelle les moustiques sont plus nombreux. Vous pouvez obtenir de l'information sur les régions paludiques auprès de Santé Canada et des autorités locales dans les pays que vous visiterez. Si possible, planifiez votre voyage afin de réduire votre risque de contracter cette maladie.
- **Prenez des médicaments pour prévenir le paludisme.** Si vous ne prenez pas de médicament de prévention, vous courez un plus grand risque de contracter le paludisme. Cette maladie se manifeste d'abord par des symptômes qui font penser à la grippe, comme des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires et des maux de tête. Cependant, le paludisme peut vous rendre très malade et même entraîner le décès si vous n'obtenez pas des soins médicaux immédiatement. Ces symptômes peuvent disparaître pendant un certain temps, vous faisant croire que vous êtes guéri, mais réapparaîtront ensuite plus tard, et il pourrait alors être trop tard pour

qu'un traitement puisse être efficace.

Le paludisme peut entraîner de la confusion, des convulsions et le coma. Il peut causer une insuffisance rénale, des problèmes de respiration et avoir des effets graves sur les globules rouges. Heureusement, le paludisme peut être facilement diagnostiqué par un test sanguin et peut être traité avec succès s'il est dépisté à temps.

- **Si vous présentez des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe (frissons, fièvre, douleurs musculaires ou maux de tête) après avoir visité une région paludique**, consultez un médecin sans tarder et informez-le que vous pourriez avoir été exposé au paludisme.

Les personnes qui vivent depuis de nombreuses années dans des régions paludiques peuvent avoir développé une certaine immunité contre cette maladie (elles ne l'attrapent pas aussi facilement) et peuvent n'avoir besoin d'aucun médicament de prévention contre le paludisme. Cela ne signifie pas que vous n'avez pas besoin d'un tel médicament.

- **Protégez-vous contre les piqûres de moustiques.** Les médicaments ne préviennent pas toujours entièrement la possibilité de contracter le paludisme après une piqûre de moustique. Vous devez donc bien vous protéger contre les moustiques. Couvrez votre peau en portant des pantalons longs et des manches longues, utilisez des produits insectifuges et dormez sous une moustiquaire pendant votre séjour dans une région à risque. Demandez à votre médecin de vous suggérer d'autres façons de vous protéger.

Renseignements généraux sur l'emploi sûr et efficace de LARIAM

Les médicaments sont parfois prescrits pour traiter des maladies qui ne figurent pas dans les feuillets de renseignements à l'intention des patients. Si vous avez des inquiétudes concernant LARIAM, consultez votre médecin. Le présent feuillet de renseignements à l'intention des patients contient de l'information importante pour les personnes qui voyagent dans des régions paludiques. Votre médecin ou votre pharmacien peuvent vous fournir des renseignements sur LARIAM préparés à l'intention des professionnels de la santé. N'utilisez pas LARIAM pour traiter une maladie pour laquelle ce produit n'a pas été prescrit. Ne partagez pas LARIAM avec personne d'autre.

Mise au rebut des médicaments non utilisés / périmés

Il faut minimiser la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » en place dans votre région, le cas échéant.

Hoffmann La Roche Limitée
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario)
L5N 6L7
www.rochecanada.com

® Marque déposée de Hoffmann La Roche Limitée
© Copyright 1993-2011, Hoffmann La Roche Limitée

Carte de renseignements de format portefeuille à porter sur vous pendant votre traitement par LARIAM.

LARIAM® (chlorhydrate de méfloquine) en comprimés – Pour la prévention du paludisme

Vous devez prendre un médicament de prévention du paludisme avant votre départ pour une région paludique, pendant votre séjour dans cette région et après votre retour. Pris correctement, LARIAM peut efficacement prévenir le paludisme, mais comme tout médicament, il peut causer des effets secondaires chez certains patients. Si vous prenez LARIAM pour prévenir le paludisme et que vous commencez soudainement à ressentir, sans aucune raison apparente, de l'anxiété, de la dépression, de l'agitation, de l'irritabilité, de la confusion (signes possibles de problèmes psychiatriques plus sérieux), ou si vous présentez d'autres effets secondaires sérieux, dont des palpitations ou des battements de cœur anormaux et persistants, consultez votre médecin ou un professionnel de la santé. Vous devrez peut-être arrêter de prendre LARIAM et le remplacer par un autre médicament pour prévenir le paludisme. Si vous ne pouvez pas obtenir un autre médicament, quittez la région paludique. Sachez toutefois que le fait de quitter la région ne suffira peut-être pas à vous protéger contre le paludisme, et vous devrez quand même prendre un médicament de prévention contre cette maladie. Les médicaments approuvés au Canada pour la prévention du paludisme incluent LARIAM, la doxycycline, l'atovaquone, le proguanil, l'hydroxychloroquine et la chloroquine. Ces médicaments n'ont pas tous le même degré d'efficacité dans toutes les régions du monde où l'on peut contracter le paludisme.

Veillez lire le feuillet de renseignements à l'intention des patients pour plus de renseignements sur LARIAM.

Mise à jour : février 2009

(Version anglaise au verso)

PARASITOLOGIE

Études *in vitro*

Vous trouverez ci-dessous les résultats décrivant la capacité de la méfloquine, à différentes concentrations, d'inhiber la maturation des trophozoïtes de *P. falciparum* formés dans les globules rouges.

Souche	DE ₅₀ (µg/L)
Souche sensible provenant d'Afrique	41,5
Souche résistante provenant du Vietnam du Sud	46,2

Des études *in vitro* plus raffinées ont été plus tard effectuées en utilisant des parasites provenant de cultures continues de *P. falciparum*. Ces études ont également démontré qu'il n'y avait aucune résistance croisée significative contre des isolats provenant d'un paludéen infecté par une souche de *P. falciparum* résistante à plusieurs médicaments.

Souche	DE ₅₀ (ng/mL)
Souche sensible provenant d'Afrique	6,7 ± 1,0
Souche résistante provenant du Vietnam du Sud	7,8 ± 1,4

Une étude a été effectuée dans le but de mettre au point une méthode de culture *in vitro* de quatre souches de *P. falciparum*, qui permettrait d'évaluer l'activité antipaludique de la méfloquine et des antipaludiques témoins en se basant sur l'incorporation de la ³H-hypoxanthine dans l'ARN et l'ADN du parasite.

Le taux d'incorporation de l'hypoxanthine sert à mesurer la croissance du parasite. La DI₅₀ de la méfloquine (concentration causant 50 % d'inhibition de l'incorporation de la [G-³H]-hypoxanthine dans quatre souches de *P. falciparum*) est indiquée ci-dessous.

<u>Souche de <i>P. falciparum</i></u>	<u>DI₅₀ (µg/L)</u>
Geneva 13	120,1
Afrique de l'Est	138,0
FD-III V	127,0
Z	131,6

La culture *in vitro* de souches de *P. falciparum* et l'inhibition de l'incorporation de l'hypoxanthine dans l'ADN et l'ARN du parasite constituent un essai rapide et reproductible de l'activité antipaludique, qui vient s'ajouter à l'essai *in vivo* chez la souris.

Études *in vivo*

Études chez les rongeurs

Les études de l'activité antipaludique de la méfloquine chez la souris ont fait appel à diverses souches de parasites responsables du paludisme chez le rongeur, parasites dont les profils de sensibilité au médicament différaient.

L'activité prophylactique de la méfloquine a été importante quand elle était administrée en doses orales uniques, à raison de 5 à 200 mg/kg, de 6 à 96 heures avant l'infection.

Une étude a été menée afin de déterminer la capacité de la méfloquine de prévenir le paludisme en affectant les formes exo-érythrocytaires (prophylaxie contre l'agent causal). Il a été démontré que la méfloquine, administrée par voie s.c. à raison de 300-1 000 mg/kg à des souris infectées par *P. y. nigeriensis*, était très peu active à 300 mg/kg mais très active à 1 000 mg/kg. La méfloquine n'était pas active lorsqu'elle était administrée, à raison de 15-480 mg/kg dans de l'huile d'arachide, à des poulets infectés par *P. gallinaceum*. L'apparente activité prophylactique contre *P. y. nigeriensis* s'explique probablement par la persistance du médicament qui agirait sur les formes érythrocytaires. Les études au cours desquelles la méfloquine a été administrée avant l'inoculation des souris avec *P. y. yoelii* ont montré ce phénomène de persistance.

Après l'infection, l'activité antipaludique est lente à se manifester; elle n'apparaît que 48 heures après la prise du médicament.

Une étude a été menée dans le but de déterminer l'activité thérapeutique de la méfloquine, à différentes posologies, contre *P. berghei* chez la souris. Les souris qui ont servi à évaluer l'activité suppressive avaient reçu par voie intrapéritonéale des érythrocytes qui avaient été infectés par la souche Anka de *P. berghei*; elles ont reçu quatre doses orales, six heures avant l'infection, puis à 24, à 48 et à 72 heures après. La DE₅₀ et la DE₉₀ de la méfloquine ont été respectivement de 1,8 et 4,0 mg/kg.

Des études ont été effectuées chez la souris infectée par *P. berghei* dans le but d'évaluer l'activité de la méfloquine associée à d'autres nouveaux médicaments potentiels. Les effets ont été additifs quand la méfloquine a été associée aux médicaments suivants : l'acide fluoro-5-rotique, deux types de quinoléine-méthanol, un dérivé du phénanthrène méthanol, la pyriméthamine et le sulfaphénazol.

Études chez les singes

Des études portant sur l'activité antipaludique de la méfloquine ont d'abord été menées chez des singes rhésus infectés par *P. cynomolgi*. Ces infections ont été guéries par l'administration quotidienne de doses orales de 10 ou 31,6 mg/kg/jour, pendant deux jours.

La méfloquine a été testée chez 100 singes du Nouveau Monde (des douroucoulis, *Aotus trivirgatus*) infectés par *Plasmodium falciparum*; l'activité antipaludique s'est révélée remarquable. La méfloquine a été presque aussi efficace contre des souches de *P. falciparum* résistantes aux médicaments que contre des souches sensibles. Que le médicament soit administré par voie orale en doses uniques ou fractionnées, le taux de guérison varie très peu. Les résultats sont présentés dans le tableau qui suit.

Isolat	Dose totale	Nombre de doses quotidiennes	Résultats guérison/total
Sensible à la chloroquine	≤ 2,74	1-7	0/18
	5,48	1	2/3
	5,48	3	1/3
	10,94	1	6/7
	10,94	3	6/6
	10,94	7	4/8
	21,9	7	5/6
	≥ 43,75	1-7	19/19
Souche OK résistante à la chloroquine	≤ 5,48	1-7	0/25
	10,94	1	3/3
	10,94	3	3/6
	10,94	7	5/7
	21,9	3	2/3
	21,9	7	2/5
	≥ 43,75	1-7	18/19

L'activité de la méfloquine administrée par voie intraveineuse a aussi été étudiée chez les singes douroucoulis du Nouveau Monde. Des doses de 30 mg/kg, administrées en une seule fois ou sur 3 jours à raison de 10 mg/kg/jour ont été également efficaces.

L'activité de la méfloquine contre des rechutes de paludisme a été évaluée chez les singes infectés par des sporozoïtes. Les études initiales ont fait appel à *P. cynomolgi* chez le singe rhésus. Quand le médicament a été administré pendant neuf jours en commençant deux jours après l'inoculation des sporozoïtes, aucune activité prophylactique contre l'agent causal n'a été détectée à des doses atteignant 20 mg/kg/jour.

Le même modèle a servi à des études visant à évaluer l'effet de la méfloquine sur les formes exo-érythrocytaires persistantes (hypnozoïtes). La chloroquine a été administrée à des doses que l'on sait capables d'éliminer les formes érythrocytaires du parasite. Concomitamment, de la méfloquine a été administrée en doses orales quotidiennes atteignant 40 mg/kg/jour pendant 7 jours. Toutes les infections sont réapparues, ce qui indique que la méfloquine n'a aucune activité significative sur les formes exo-érythrocytaires. Cependant, des doses de 10 mg de méfloquine par kg par jour pendant 7 jours ont aussi assuré la guérison chez ce modèle quand le médicament était associé à la primaquine, médicament reconnu pour son activité exo-érythrocytaire.

L'activité contre les formes érythrocytaires de *P. vivax* a été étudiée chez le douroucouli infecté par ce parasite. Le médicament s'est révélé plus efficace contre ce parasite que contre *P. falciparum*.

Études de la résistance croisée

La méfloquine est active contre les agents du paludisme qui sont résistants à d'autres antipaludiques tels que la chloroquine et d'autres dérivés de la 4-aminoquinoléine, le proguanil, la pyriméthamine et l'association pyriméthamine-sulfamide.

La résistance à une variété d'antipaludiques standard a été induite chez des souches d'agents de paludisme du rongeur de façon à déterminer la résistance croisée avec de nouveaux antipaludiques. Les résultats de diverses études portant sur la résistance croisée avec la méfloquine sont présentés ci-dessous.

Souche	Facteur de résistance croisée*
<i>P. berghei</i> résistant à la chloroquine	20; > 91; 1,8; 2,4
<i>P. vinckei</i> résistant à la chloroquine	2
<i>P. berghei</i> résistant à la triazine	1,3; 0,8
<i>P. berghei</i> résistant à la sulfone	1,1
<i>P. berghei</i> résistant à la quinine	> 83
<i>P. berghei</i> résistant à la pyriméthamine	0,7

* Le facteur de résistance croisée est obtenu en divisant la dose de méfloquine nécessaire pour réduire de 90 % la parasitémie (DS₉₀) chez une souche résistante par la DS₉₀ de la méfloquine chez la souche originale, ou sensible, au médicament.

La résistance à la méfloquine a été induite chez des souris infectées par *P. berghei*. Après neuf passages hebdomadaires, une résistance 20 fois supérieure est apparue. La résistance a été induite plus rapidement qu'avec la chloroquine. En associant la méfloquine à la pyriméthamine, à la primaquine ou au sulfaphénazol, la résistance à la méfloquine a été plus lente à apparaître.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie préclinique

L'effet intrinsèque de la méfloquine sur l'appareil cardio-vasculaire a fait l'objet d'études chez la souris et le chien. Globalement, la méfloquine a provoqué une hypotension liée à la dose. Chez la souris, une dose létale de 100 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale a causé une hypertension transitoire qui a été suivie d'une hypotension progressive.

L'administration intraveineuse de doses allant de 1 à 20 mg/kg a provoqué une hypotension rapide liée à la dose. Chez le chien, une dose de 2,5 à 40 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur une période de deux minutes a provoqué une hypotension. L'administration i.v. en bolus de doses variant de 1 à 30 mg/kg a induit une hypotension transitoire.

L'effet sur l'automatisme cardiaque de la méfloquine, utilisée seule ou associée à la primaquine ou au propranolol, a été étudié chez le chien. La méfloquine, administrée par voie intraveineuse à raison de 10 mg/kg, n'a pas eu d'effet appréciable sur la tension artérielle ni sur l'automatisme ventriculaire ou auriculaire. Bien que la méfloquine n'ait pas potentialisé les effets de la primaquine sur l'automatisme ventriculaire ou auriculaire, elle a potentialisé ceux du propranolol sur l'automatisme auriculaire.

Sur le cœur de chien isolé perfusé avec du sang autologue, les effets directs de la méfloquine n'ont été observés qu'à de fortes concentrations (dix fois la concentration

atteinte *in vivo*). Ces effets résulteraient de la libération de catécholamines. Chez la souris, la méfloquine n'a produit aucun effet indésirable sur la conduction de l'influx nerveux au niveau du cœur ni sur les arythmies. Cependant, une dose létale peut provoquer une dépression cardiaque et une hémolyse.

Pharmacocinétique préclinique

La méfloquine radiomarquée administrée à la souris, par voie orale, à raison de 10 ou 40 mg/kg, en doses uniques, a été bien absorbée; les concentrations de pointe ont été atteintes au bout de 12 à 24 heures, et la demi-vie plasmatique a été de 48 heures. On a observé, dans les selles, trois pics (un semblable à celui obtenu avec la substance mère) et, dans l'urine, trois pics similaires, plus deux autres plus petits.

Des singes rhésus qui avaient reçu une dose orale unique de 10 mg/kg ont éliminé environ la moitié du produit radioactif dans l'urine et 30 % dans les selles. Il semblerait que, chez le singe, la circulation entérohépatique soit très importante.

La méfloquine a inhibé certaines estérases non spécifiques et trois enzymes d'oxydation présentes dans les microsomes hépatiques chez le rat. La méfloquine interfère donc avec ces voies métaboliques.

Pharmacologie clinique (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg; 95 % CL)	Observations durant 14 jours
Souris	F	<i>p.o.</i>	1 320 (1 213-1 436)	La plupart des morts en 4 à 7 jours; respiration pénible, ataxie légère, fourrure rêche, perte de poids.
		<i>i.p.</i>	58 (50-68)	
	M	<i>p.o.</i>	1 443 (1 275-1 598)	Signes toxiques avant la mort : léthargie, prostration, fourrure rêche, respiration pénible.
		<i>i.p.</i>	44 (36-51)	
		<i>p.o.*</i>	810 (653-1 004)	
Rat	M	<i>p.o.</i>	773 (734-819)	* La plupart des morts dans la première semaine après administration <i>p.o.</i> et le premier jour après administration <i>i.p.</i>
		<i>i.p.</i>	63 (54-71)	
		<i>p.o.*</i>	880 (807-959)	
		<i>i.p.*</i>	130 (114-148)	
Cobaye	M	<i>p.o.*</i>	275 (216-351)	
		<i>i.p.*</i>	70 (61-80)	

Remarque

Le principe actif a été mis en suspension dans de l'eau du robinet ou dans une solution salée contenant de la méthylcellulose à 0,2 % et du Tween 80 à 0,4 %.

Des groupes formés de deux chiens et de deux chiennes Beagle ont reçu par voie orale, en suspension dans un mélange de méthylcellulose : Tween 80 : eau, des doses uniques

de méfloquine, à raison de 0, 6, 13,5, 30 ou 68 mg/kg. De légers vomissements se sont à l'occasion produits chez un ou deux chiens. Une augmentation du taux d'ALT (SGPT) a été observée.

Dans une autre étude où les chiens Beagle ont reçu des doses orales uniques de méfloquine à raison de 120 ou 420 mg/kg sous forme de capsules, aucun effet toxique n'a été enregistré.

Toxicité à long terme

ESPÈCES ANIMALES ET DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION (mg/kg/jour)	OBSERVATIONS
ÉTUDE DE TOXICITÉ SUBAIGUË ET SUBCHRONIQUE		
Rats albinos Sprague-Dawley CD® 6M/groupe 28 jours	0, 5, 30 ou 150 <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : six rats sont morts ou ont été tués durant la deuxième semaine de traitement puis leur autopsie a été faite; sont devenus inactifs; leur fourrure est devenue rêche; ont perdu l'appétit, ont perdu du poids durant la seconde semaine et n'avaient plus de graisse corporelle; les taux d'ALT (SGPT) et d'azote uréique sanguin ont augmenté; augmentation du nombre de neutrophiles; diminution du nombre de lymphocytes; lésions du myocarde, des muscles squelettiques et des tissus lymphoïdes; poids relatif du foie, des surrénales, de la thyroïde et des testicules significativement augmenté (dû à une perte importante de poids corporel). - <u>Dose intermédiaire</u> : augmentation du nombre de globules rouges, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du pourcentage des neutrophiles; le pourcentage des lymphocytes a diminué.
Chiens Beagle 2/sexe/groupe 28 jours	0, 5, 30 ou 150 <i>p.o.</i> (capsules)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : 3 des 4 chiens sont morts ou étaient moribonds au cours des troisième et quatrième semaines; avant leur mort, les chiens étaient apathiques, ataxiques et un chien a eu des convulsions. Diarrhée persistante; vomissements occasionnels; perte de poids; nombre des réticulocytes et des lymphocytes diminué; nombre des neutrophiles et des leucocytes augmenté; augmentation des taux d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT), de phosphatase alcaline et d'azote uréique sanguin, accompagnée des lésions tissulaires correspondantes; augmentation du poids du foie et du rein et diminution du poids de la rate. - <u>Dose intermédiaire</u> : Occasionnellement, diarrhée, vomissements et lésions des tissus hépatiques ou lymphoïdes; apparition de perforations dans les centres germinatifs des amygdales ou des ganglions lymphatiques.
Chiens Beagle 2/sexe/groupe 28 jours	0; 6; 13,5; 30 ou 68 de son diastéréomère thréo (DSM) <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - Quatre chiens ayant reçu la forte dose de DSM sont morts. - <u>Forte dose</u> : Vomissements; diarrhée légère; salivation; perte de poids; augmentation du poids relatif du foie et des surrénales; augmentation du taux d'azote uréique sanguin; changement dégénératif du foie; atrophie lymphoïde des amygdales, du thymus et des ganglions lymphatiques périphériques. - Gain de poids légèrement diminué à la dose de 30 mg/kg/jour.

ESPÈCES ANIMALES ET DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION (mg/kg/jour)	OBSERVATIONS
Chiens Beagle 4M/groupe 91 jours	0; 13,5; 30 ou 68 <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : un chien mort; convulsions tonico-cloniques avec opisthotonos répétés (n=1); augmentation des taux d'ALT (SGPT), d'AST (SGOT), de LDH, d'alpha-hydroxybutyrate-déshydrogénase et d'azote uréique sanguin; lésions hépatiques; inflammation portale et/ou hyperplasie du canal biliaire et nécrose, minimale à modérée, des surrénales. - <u>Doses forte et intermédiaire</u> : vomissements; diarrhée ou selles molles; phosphatase alcaline élevée; augmentation du poids relatif du foie; perte de poids; déplétion lymphoïde intéressant les ganglions lymphatiques, le thymus, les amygdales, l'estomac et l'intestin grêle; changement du fond d'œil caractérisé surtout par une agrégation pigmentaire dans la rétine chez un chien; opacification du cristallin observé chez tous les chiens.
Singes rhésus 2/sexe/groupe 90 jours	0; 13,5; 30 ou 68 <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Doses forte et intermédiaire</u> : augmentation significative du poids du foie; augmentation du poids du cœur; diminution du poids des testicules.
ÉTUDE DE TOXICITÉ CHRONIQUE		
Souris, BDF ₁ (C57B1 x DBA) 52/sexe/groupe traité 100/sexe/groupe témoin 2 ans	0; 5; 12,5; 30 <i>p.o.</i> (dans la nourriture)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : perte de poids chez les mâles comparés aux animaux témoins (observation effectuée de la semaine 44 jusqu'à la fin de l'étude); fréquence accrue de mortalité non prévue chez les femelles (principalement au cours des deux derniers mois de l'étude); diminution de l'infiltration leucocytaire du foie (non relié à la dose) et une hyperplasie de la muqueuse gastrique; gastrite observée chez les animaux des deux sexes. - Augmentation statistiquement significative des hématomes chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire (14 %) comparativement aux témoins (1 %) et aux souris ayant reçu la dose faible (8 %).
Rats albinos CD® 15M/groupe 52 semaines	0; 5; 25; 125 mg/kg/semaine <i>p.o.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : pneumonie légèrement plus sévère que dans les autres groupes; un rat a développé une tumeur sous la peau du cou à la 34^e semaine. - Poids corporels des rats ayant reçu 25 ou 125 mg/kg/semaine ont été significativement inférieurs à ceux des rats témoins aux différentes périodes tout au cours de l'étude.

ESPÈCES ANIMALES ET DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION (mg/kg/jour)	OBSERVATIONS
Rats Long Evans Hooded 70/sexe/groupe traité 120/sexe/groupe témoin 2 ans	0; 5; 12,5; 30 <i>p.o.</i> (dans la nourriture)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : gain de poids fortement diminué chez les animaux des deux sexes; fréquence accrue de la mortalité spontanée chez les animaux des deux sexes; diminution de la taille des testicules; chez les mâles, paralysie des membres postérieurs; chez les femelles, augmentation des hémorragies vaginales, des kystes ovariens et de distension utérine par des liquides; taux élevés d'AST (SGOT) et d'azote uréique sanguin (mâle et femelle); à la fin de l'étude, les animaux des deux sexes présentaient des lésions aux yeux, aux poumons, aux reins, aux organes reproducteurs, aux muscles squelettiques, à la rate et aux ganglions lymphatiques. - <u>Doses intermédiaire et forte</u> : dégénérescence de la rétine, opacité du cristallin ou œdème rétinien chez les animaux des deux sexes (sévérité liée à la dose et fréquence plus marquée chez les femelles). - <u>Dose intermédiaire</u> : légères lésions des organes reproducteurs et hyperplasie des canaux biliaires. - <u>Faible dose</u> : lésions de l'épididyme et de la prostate (M); vacuolisation épithéliale de l'épididyme, macrophages spumeux dans les poumons et dégénérescence du muscle squelettique.
Chiens Beagle 4/sexe/groupe 52 semaines	0, 5, 25, 125 mg/kg/semaine <i>p.o.</i> (capsules)	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des poids absolu et relatif des surrénales dans le groupe recevant la forte dose comparativement aux témoins.
FÉCONDITÉ ET PERFORMANCE REPRODUCTIVE GÉNÉRALE		
Rates albinos CD® 24F/groupe Les rates ont reçu de la méfloquine du 21 ^e jour avant l'accouplement jusqu'au 21 ^e jour après la mise bas.	0, 5, 20, 50 <i>p.o.</i> (dans la nourriture)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : réduction de la consommation de nourriture; diminution de la croissance chez les petits (probablement reliée à la diminution de consommation d'aliments); diminution de l'indice de viabilité après nidation et de l'indice de viabilité durant la lactation; diminution des portées (également observée dans le groupe recevant la dose intermédiaire).

ESPÈCES ANIMALES ET DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION (mg/kg/jour)	OBSERVATIONS
Rats albinos CD® à peine sevrés 20M/groupe Les rats ont reçu de la méfloquine pendant 13 semaines avant d'être accouplés à des femelles non traitées.	0, 5, 20, 50 <i>p.o.</i> (dans la nourriture)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : diminution du poids corporel; diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine; augmentation du nombre des réticulocytes et du pourcentage des neutrophiles; diminution du pourcentage des lymphocytes; augmentation des taux d'AST (SGOT); diminution du rapport du nombre de femelles gestantes par rapport au nombre de femelles ayant été montées (présence de sperme confirmée); diminution du nombre de portées viables; diminution de l'indice de fécondité. - Lésions épидидymaires chez le rat (groupe ayant reçu une dose intermédiaire ou forte).
Rats albinos CD® 40M/faible dose 80M/témoin et forte dose, pendant 13 à 16 semaines, puis pendant une période de récupération (13 ou 31 semaines)	0; 19,1; 46 <i>p.o.</i> (dans la nourriture)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : 5/80 sont morts entre la 9^e et la 12^e semaine de traitement; 6/20 sont morts durant la période d'accouplement (semaines 13-16); diminution du gain de poids durant la période de traitement (poids redevenu normal durant la période de récupération); incapacité des rats de féconder les femelles non traitées à la fin de la période de traitement; lésions des organes reproducteurs principalement de l'épididyme et/ou des canaux efférents; atrophie et dégénérescence vacuolaire de l'épithélium de la prostate et des vésicules séminales. - <u>Faible dose</u> : diminution de l'indice de fécondité chez les rats après 13 semaines de récupération (retour à la normale après 31 semaines de récupération); lésions semblables à celles observées avec la dose forte mais elles étaient réversibles en période de récupération.
TÉRATOLOGIE		
Rats albinos CD® 20 rates gestantes/groupe Jours 6 à 15 de la gestation	0, 10, 20 ou 100 <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> : 11 des 26 femelles traitées sont mortes entre les jours 11 et 20 de la période de gestation; les animaux traités avaient une croissance plus lente et consommaient moins de nourriture que les femelles témoins (elles ont consommé 89 % de la quantité d'aliments ingérés par le groupe témoin mais leur augmentation de poids n'a été que 57 % de celle du groupe témoin); les fœtus avaient un poids corporel moindre; diminution de la longueur de la tête à la croupe, fréquence accrue des anomalies externes sérieuses du squelette et des tissus mous; formation rapide de crânes bombés, forte incidence d'hydrocéphalie; malformation interpariétale, ossification incomplète de la zone supra-occipitale et ossification incomplète des os du crâne.

ESPÈCES ANIMALES ET DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION (mg/kg/jour)	OBSERVATIONS
Rates albinos Füllinsdorf 40 rates gestantes/groupe	0, 100, 250 ou 500 (Jour 7 de la gestation). 0, 50, 125 ou 250 (Jours 10 et 13 de la gestation) <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - Doses fortes (500/250 mg/kg) : 38/40 rates sont mortes. - Dose 250/125 mg/kg : légère diminution de gain de poids.
Souris albinos CD®-1 15-20 souris gestantes/groupe	0, 10, 20, 100 ou 200 (Jours 6-15 de la gestation). 150 (Jours 9-11 de la gestation ou Jours 12-14) <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Forte dose</u> (200) : mortalité accrue, diminution de la consommation de nourriture, croissance réduite (adulte). - Croissance fœtale réduite à des doses de 100, 150 et 200 mg/kg administrées durant la période d'organogenèse et à la dose de 150 mg/kg administrée durant les jours 9-11 de gestation (croissance réduite dans le groupe de 200 mg/kg peut s'expliquer par une mauvaise alimentation des mères). - Fissure palatine chez les fœtus provenant de mères ayant reçu ≥ 100 mg/kg. - ≥ 100 : diminution dans la croissance fœtale; fissure palatine chez les fœtus.
Souris albinos Füllinsdorf 40 souris gestantes/groupe	0, 80, 160 ou 400 (Jour 7 de la gestation). 0, 40, 80 ou 200 (Jours 9, 11, 13 et 15 de la gestation) <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - Morts survenues chez les souris ayant reçu 160/80 (3/40) ou 400/200 mg/kg (10/40). - Groupes ayant reçu 160/80 mg/kg : diminution du poids corporel des fœtus, fissure palatine (1); hernie hiatale (1); légère hypertrophie du troisième ventricule cérébral (1). - Doses 400/200 mg/kg : diminution du poids corporel des fœtus; fissure palatine (5); exencéphalie (2).
Lapines suisses Füllinsdorf 19 ou 20 lapines gestantes/groupe	0, 30, 80 ou 160 (Jour 7 de la gestation). 0, 15, 40 ou 80 (Jours 10, 13 et 16 de la gestation) <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> - Gain de poids légèrement diminué dans tous les groupes traités. - Deux lapines du groupe ayant reçu les fortes doses (160/80 mg/kg) sont mortes de causes inconnues. - Le taux de résorption dans les groupes ayant reçu les fortes doses (160/80 mg/kg) a été de 41,1 %; dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaires (80/40 mg/kg), le taux de résorption a été de 33,8 %. - Un fœtus avait un quatrième ventricule légèrement hypertrophié, et deux fœtus dont les mères avaient reçu une forte dose avaient une ectopie. - Deux et trois fœtus ont présenté une absence partielle de bulbe rachidien dans les groupes ayant reçu des doses fortes et intermédiaires, respectivement. - Les taux de survie des petits ont été respectivement de 64,8 et 81,4 % dans les groupes ayant reçu les doses fortes et intermédiaires.

ESPÈCES ANIMALES ET DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION (mg/kg/jour)	OBSERVATIONS
Lapines suisses Füllinsdorf 20 lapines gestantes/groupe	0 ou 80 (Jour 7 de la gestation) 0 ou 40 (Jours 10, 13 et 16 de la gestation) <i>p.o.</i> (tubage gastrique)	- L'absence partielle de bulbe rachidien n'a pas été confirmée.
ÉTUDE PÉRI-/POST-NATALE CHEZ LE RAT		
Rates albinos CD® 20 rates gestantes/groupe Jour 16 de la gestation au Jour 21 de la lactation	0, 7, 17-44 ou 70 <i>p.o.</i> (dans la nourriture)	- <u>Forte dose</u> : 2 des 16 mères sont mortes (période post-natale); poids post-natal des mères diminué (peut être occasionné par la diminution de consommation de nourriture); croissance des petits diminuée et aucun n'a survécu plus de 21 jours. - Les effets liés au médicament sur les descendants se sont produits durant la période de traitement post-natale.

Études de mutagénicité

La méfloquine s'est révélée mutagène dans les tests suivants : test de Ames, test de fluctuation, essais pratiques par l'intermédiaire d'animaux (souris) hôtes, test du micronoyau, test de mutation ponctuel, test de culture de levure en présence du produit.

Cancérogénicité

Des études de deux ans ont été effectuées sur des souris BDF₁ et des rats Long Evans Hooded, la dose maximale administrée ayant été de 30 mg/kg/jour. Aucun effet cancérogène lié à l'administration de méfloquine n'a été observé.

Études spéciales de toxicité

Immunologie

L'effet de la méfloquine sur le système immunitaire chez la souris a été effectué dans deux études distinctes.

- a) Des groupes de deux souris ont reçu par voie orale 150 mg/kg de méfloquine pendant cinq jours. Aucun effet significatif sur la formation des anticorps n'a été observé.
- b) Deux groupes de souris (10 animaux/groupe pour l'étude sur les IgM et 5 animaux/groupe sur les IgG) ont reçu par voie intrapéritonéale des doses de 0, 10 ou 40 mg/kg de méfloquine. À la forte dose, 11 des 49 souris sont mortes en une semaine. Une augmentation de l'activité phagocytaire a été observée à la dose de 10 mg/kg mais non à la dose de 40 mg/kg. Une diminution significative de la réaction d'hypersensibilité retardée a été observée.

Ophthalmologie

- a) Des groupes de quatre souris albinos femelles ont reçu par voie intrapéritonéale du phénobarbital à raison de 100 mg/kg pendant trois jours, puis une dose orale unique de 810 mg/kg de méfloquine. Une zone opaque a été observée dans la partie postérieure des deux yeux chez une souris et dans l'œil droit d'une autre souris. Les lésions oculaires microscopiques observées ne sont vraisemblablement pas induites par la méfloquine.
- b) Des groupes de 20 souris albinos femelles ont reçu par voie intrapéritonéale du phénobarbital à raison de 100 mg/kg pendant trois jours, puis une dose orale unique de 810 mg/kg de méfloquine. Les souris CD-1 femelles ont présenté des opacités cristallines unilatérales. La méfloquine n'a ni causé ni modifié l'anomalie oculaire préexistante.

Phototoxicité

- a) Des groupes de quatre souris albinos ont reçu 0, 20, 25 ou 50 mg/kg de méfloquine par voie intrapéritonéale; 0, 300 ou 600 mg/kg par voie sous-cutanée et 0, 50, 100 ou 200 mg/kg par voie orale. La méfloquine a eu peu ou pas d'effet phototoxique après une période d'exposition de 70 heures à des rayonnements dans le proche ultraviolet.
- b) Des groupes de deux truies blanches ont reçu quatre doses orales de 0, 25 ou 50 g/kg de méfloquine pendant une irradiation de 44 heures et 10 doses orales de 0, 15 ou 25 mg/kg pendant une irradiation de 10 jours. La méfloquine n'a pas provoqué de réaction

phototoxique chez les truies blanches. Cependant, les quatre doses de 50 mg/kg administrées pendant l'irradiation de 44 heures ont provoqué une incoordination, des convulsions, puis la mort. Aucun test biochimique ni hématologique n'a donné de résultats anormaux et aucune lésion macroscopique ni microscopique n'a été observée à des doses de 15 ou 25 mg/kg pendant 10 jours.

Comparaison des effets toxiques chez les rats jeunes et les rats adultes

Des groupes de 12 jeunes rats albinos et de 12 jeunes rates albinos ont reçu par voie orale de la méfloquine, cinq fois par semaine, pendant 5 semaines, à raison de 0, 30, 90 ou 150 mg/kg. Des groupes de quatre rats albinos adultes et de quatre rates albinos adultes ont reçu par voie orale de la méfloquine, cinq fois par semaine, pendant 6 semaines, à raison de 0, 30, 90 ou 150 mg/kg. Aucune différence significative dans la fréquence ou la nature des effets toxiques n'a été observée entre les jeunes et les adultes. Cependant, le nombre de morts a été de 20 à 30 % moins important chez les jeunes, et leur croissance corporelle a été plus forte.

RÉFÉRENCES

1. Anonyme. Mefloquine for malaria. *Med Lett Drugs Ther* 1990;31:13-14.
2. Anonyme. Mefloquine - a new antimalarial. *Drug Ther Bull* 1991;29:51-52.
3. Anonyme. Guidelines for malaria prevention revised to include primary role for mefloquine. *Clin Pharm* 1990;9:599.
4. Arthur JD, Shanks GD, Echeverria P. Mefloquine prophylaxis. *Lancet* 1990;335:972.
5. Axmann A *et al.* Long-term malaria prophylaxis with Lariam in Cambodia, 1993. *Travel Medicine International* 1994;12:13-18.
6. Bem JL, Kerr L, Stuerchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *J Trop Med Hyg* 1992;95:167-179.
7. Boudreau E *et al.* Tolerability of prophylactic Lariam regimens. *Trop Med Parasitol* 1993;44:257-265.
8. Boudreau E *et al.* Mefloquine kinetics in cured and recrudescing patients with acute falciparum malaria and in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1990;48:399-409.
9. Bradley D. Prophylaxis against malaria for travellers from the United Kingdom. *Br Med J* 1993; 306:1247-1252.
10. Centers for Disease Control. Revised dosing regimen for malaria prophylaxis with mefloquine. *Morbidity and Mortality Wkly Rep* 1990;14 sept.:630.
11. Chongsuphajaisiddhi T, Sabchareon A, Chantavanich P *et al.* A phase-III clinical trial of mefloquine in children with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Bull OMS* 1987;65:223-226.
12. Crevoisier C *et al.* Food increases the bioavailability of mefloquine. XIIIth Int Congress for Tropical Medicine and Malaria. Jomtien, Pattaya, 29 nov.-4 déc.1992, Résumé n° ThP7-1.
13. Crevoisier C *et al.* Influence of haemodialysis on the pharmacokinetics of mefloquine in two patients with end-stage renal disease - A prophylactic drug monitoring study. *Research Rapport n° B-160'641*, 10 décembre 1993.
14. De Souza JM. A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bull OMS* 1983;61:815-820.
15. Desjardins RE, Pamplin CL, Von Bredow J *et al.* Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:372-379.
16. Dixon KE, Pitaktong U, Phintuyothin P. A clinical trial of mefloquine in the treatment of Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:435-437.
17. Edstein MD, Veenendaal JR, Hyslop R. Excretion of mefloquine in human breast milk. *Chemotherapy* 1988;34:165-169.
18. Ekanem OJ, Weisfeld JS, Salako LA *et al.* Sensitivity of Plasmodium falciparum to chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine in Nigerian children. *Bull OMS* 1990;68:45-52.
19. Eléfant E *et al.* Grossesse et paludisme, méfloquine. 7 ans de suivi en tératovigilance. Symposium satellite du 3^e CIPI, 6 avril 1994, Nice Acropolis.
20. Franssen G *et al.* Divided-dose kinetics of mefloquine in man. *Br J ClinPharmac* 1989;28:179-184.
21. Hall AP. Twelve hourly quinine, then mefloquine, cures falciparum malaria. Third Conference on International Travel Medicine, Paris, 25-29 avril 1993, Résumé n° 109.

22. Hellgren U *et al.* Standard and reduced doses of mefloquine for treatment of *Plasmodium falciparum* in Tanzania: Whole blood concentrations in relation to adverse reactions, in vivo response and in vitro susceptibility. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:254-262.
23. Hellgren U *et al.* Plasma concentrations of sulfadoxine-pyrimethamine, mefloquine and its main metabolite after regular malaria prophylaxis for two years. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991;85:356-357.
24. Karbwang J, Bangchang KN, Supapojana A *et al.* Pharmacokinetics of prophylactic mefloquine in Thai healthy volunteers. *SE Asian J Trop Med Publ Health* 1991;22:68-71.
25. Karbwang J, White NJ. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:264-279.
26. Karbwang J, Bangchang KN, Bunnag D *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mefloquine in Thai patients with acute falciparum malaria. *Bull OMS* 1991;69:207-212.
27. Karbwang J *et al.* A comparison of the pharmacokinetics of mefloquine in healthy Thai volunteers and in Thai patients with falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:677-680.
28. Karbwang J *et al.* Pharmacokinetics of mefloquine alone or in combination with artesunate. *Bull OMS* 1994;72:83-87.
29. Kerr L *et al.* Review of adverse events associated with Lariam (mefloquine) - Introduction to Jan 1, 1994. Department of Drug Safety, F. Hoffmann-La Roche S.A., CH-4002 Bâle, Suisse 1994 (non publié).
30. Kyaw W, Ye Thwe, Khin Maung Maung Than *et al.* The role of mefloquine in the prevention and treatment of malaria. Article présenté à la 33rd Burma Medical Conference, 20-24 février 1986:1-8.
31. Lobel HO *et al.* Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. *JAMA* 1991;265:361-364.
32. Lobel HO, Phillips-Howard PA, Brandling-Bennett AD *et al.* Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya. *Bull OMS* 1990;68:209-215.
33. Lobel H, Miani M, Eng T *et al.* Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *The Lancet* 1993;341:848-851.
34. Looareesuwan S *et al.* Studies of mefloquine bioavailability and kinetics using a stable isotope technique: a comparison of Thai patients with falciparum malaria and healthy Caucasian volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:37-42.
35. Looareesuwan S *et al.* Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1992;339:821-824.
36. Looareesuwan S *et al.* Treatment of patients with recrudescing falciparum malaria with a sequential combination of artesunate and mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:794-799.
37. Luxemburger C *et al.* Single day mefloquine-artesunate combination in the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994;88:213-217.
38. Luxemburger C *et al.* Mefloquine in infants and young children. *Annals of Tropical Paediatrics* 1996;16:218-286.
39. MacLeod CL. The pregnant traveler. *Medical Clinics of North America* 1992;76:1313-1326.
40. Magnussen P, Bygbjerg C. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with mefloquine alone or in combination with iv quinine at the Department of Communicable and Tropical Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen 1982-1988. *Dan Med Bull* 1990;37:563-564.

41. Mimica I, Fry W, Schwartz DE. Multiple-dose kinetic study of mefloquine in healthy male volunteers. *Chemotherapy* 1983;29:184-187.
42. Na Bangchang K *et al.* Absorption kinetics of mefloquine in pregnant patients with chloroquine-resistant falciparum malaria. *Brit J Clin Pharmacol* 1990;29:1149P-1150P.
43. Nosten F *et al.* Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy: dose finding and pharmacokinetic study. *Brit J Clin Pharmacol* 1990;30:79-85.
44. Nosten F *et al.* Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute falciparum malaria. *Brit J Clin Pharmacol* 1991;31:556-559.
45. Nosten F *et al.* Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: A double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Infectious Diseases* 1994;169:595-603.
46. OMS. International Travel and Health - Vaccination Requirements and Health Advice - Situation as of 1 January 1999. Organisation mondiale de la santé, Genève 1999.
47. Palmer KJ *et al.* Mefloquine - A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993;45:430-475.
48. Pennie RA *et al.* Steady state pharmacokinetics of mefloquine in long-term travellers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993;87:459-462.
49. Santé Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, octobre 1997, 23S5.
50. Schwartz DE *et al.* Kinetic studies of mefloquine and of its metabolite, Ro 21-5104, in the dog and in man. *Acta Tropica* 1980;37:238-242.
51. Schwartz DE *et al.* Urinary excretion of mefloquine and some of its metabolites in African volunteers at steady state. *Chemotherapy* 1987;33:305-308.
52. Schwartz DE *et al.* Single-dose kinetics of mefloquine in man / Plasma levels of the unchanged drug and one of its metabolites. *Chemotherapy* 1982;28:70-84.
53. Schwartz D, Jauch R. Pharmacokinetics and metabolism of mefloquine. *Organisation mondiale de la santé OMS/MAL* 1982;82.979:1-9.
54. Singhasivanon V, Chongsuphajaisiddhi T, Sabcharoen A *et al.* Pharmacokinetics of mefloquine in children aged 6 to 24 months. *Eur J Drug Met and Pharmacok* 1992;17:275-279.
55. Slutsker LM *et al.* Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bull OMS* 1990;68:53-59.
56. Smithuis FM *et al.* Comparison of two mefloquine regimens for treatment of Plasmodium falciparum malaria on the northeastern Thai-Cambodian Border. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37:1977-1981.
57. Sowumni A, Salako LA. Evaluation of the relative efficacy of various antimalarial drugs in Nigerian children under five years of age suffering from acute uncomplicated falciparum malaria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1992;86:1-8.
58. Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J *et al.* Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa. *The Lancet* 1993;341(22 mai 1993):1299-1303.
59. ter Kuile FO *et al.* High-dose mefloquine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *J Infect Dis* 1992;166:1393-1400.

-
60. Thimasarn K, Pinichpongse S, Malikul S *et al.* Phase III double-blind comparative study of Fansimef and Lariam for the curative treatment of Plasmodium falciparum infections in Thailand. *SE Asian J Trop Med Publ Health* 1990;21:404-411.
 61. Weinke T, Trautmann M, Held T *et al.* Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45(1):86-91.
 62. White NH, Nosten F. Advances in chemotherapy and prophylaxis of malaria. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1993;6:323-330.
 63. White NJ. Mefloquine in the prophylaxis and treatment of falciparum malaria. *Brit Med J* 1994;308:286-287.