

## Drug alert: halofantrine

### Change in recommendations for use

Halofantrine is a phenantrenemethanol antimalarial which is effective against the asexual erythrocytic stage of malaria parasites. It is indicated for the treatment of acute malaria caused by single or mixed infections of *Plasmodium falciparum* or *P. vivax*. It is administered in a total dosage of 24 mg/kg given as 8 mg/kg 3 times at 6-hourly intervals. The majority of patients who have been treated with halofantrine have been infected with *P. falciparum* in areas where chloroquine or multidrug resistant strains are common.

Recent research reports have alerted that the administration of halofantrine can result in prolongation of the Q-T intervals and ventricular dysrhythmias in susceptible individuals.<sup>1,2,3</sup> There have also been some spontaneous reports of serious ventricular dysrhythmias, rarely associated with death. In total, 8 cardiac arrests have been reported to the pharmaceutical company, leading to 6 deaths, some of which may have been associated with ventricular dysrhythmias. These cases have occurred particularly under certain conditions which include the use of doses higher than recommended, recent or concomitant treatment with mefloquine, the presence of pre-existing prolongation of Q-T interval or in patients with thiamine deficiency.

An analysis of available ECG data in patients with *P. falciparum* malaria and in healthy volunteers indicates that:

- (i) halofantrine causes an increase in the Q-T interval at recommended doses;
- (ii) the absorption of halofantrine is increased approximately six-fold when taken with a fatty meal, with additional increases in the Q-T interval.

<sup>1</sup> *Lancet*, 1993, 341: 1054-1056.

<sup>2</sup> *Lancet*, 1993, 341: 1541

<sup>3</sup> *Lancet*, 1993, 341: 1541-1542.

## Pharmacovigilance: halofantrine

### Modification des recommandations d'emploi

L'halofantrine est un antipaludique dérivé du phénanthrylcarbinol qui est efficace contre le stade asexué érythrocytaire des plasmodies. Il est indiqué dans le traitement des accès aigus de paludisme à *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, ou les deux à la fois. La dose totale est de 24 mg/kg administrée en 3 fois à raison de 8 mg/kg toutes les 6 heures. La majorité des patients traités par l'halofantrine avaient contracté une infection à *P. falciparum* dans des zones où les souches chloroquino- ou polychimiorésistantes sont courantes.

Selon de récents rapports de recherche, l'administration d'halofantrine peut provoquer un allongement de l'intervalle Q-T ainsi que des arythmies ventriculaires chez les sujets réceptifs.<sup>1,2,3</sup> On a également signalé spontanément des arythmies ventriculaires graves, mais rarement fatales. Le laboratoire qui produit l'halofantrine a reçu en tout 8 rapports faisant état d'arrêts cardiaques, entraînant 6 décès, dont certains pourraient être liés à une arythmie ventriculaire. Il s'agit d'accidents survenus dans des conditions particulières: administration de doses supérieures aux doses recommandées, traitement récent ou simultané par la méfloquine, allongement préexistant de l'intervalle Q-T ou carence en thiamine.

L'analyse de l'ECG des malades atteints d'un paludisme à *falciparum* par comparaison avec celui de volontaires en bonne santé montre que:

- i) aux doses recommandées, l'halofantrine provoque un allongement de l'intervalle Q-T;
- ii) l'absorption de l'halofantrine est environ 6 fois plus importante lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses, d'où un allongement supplémentaire de l'intervalle Q-T.

<sup>1</sup> *Lancet*, 1993, 341: 1054-1056

<sup>2</sup> *Lancet*, 1993, 341: 1541

<sup>3</sup> *Lancet*, 1993, 341: 1541-1542

The pharmaceutical company is consequently revising the data sheet for this product. In advance of this revision WHO has been advised by the pharmaceutical company that halofantrine:

- is contraindicated in patients with a family history of congenital Q-T prolongation;
- is not recommended for usage in combination with drugs or clinical conditions known to prolong the Q-T interval or in patients who may suffer from thiamine deficiency;
- should not be administered to patients with severe electrolyte imbalance;
- treatment should not exceed the recommended total dosage of 24 mg/kg given as 8 mg/kg 3 times at 6-hourly intervals;
- should be administered on an empty stomach (i.e. not given in association with food);
- should only be used as an emergency self-medication for presumptive therapy in those patients known to have normal Q-T intervals.

The pharmaceutical company recommends a second therapeutic course 1 week following the initial treatment of patients who have no previous exposure to malaria, such as travellers from non-endemic areas.

La compagnie pharmaceutique a donc été amenée à revoir la notice du produit. En attendant la nouvelle notice, elle a communiqué à l'OMS les renseignements suivants concernant l'halofantrine:

- le médicament est contre-indiqué chez les malades ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle Q-T;
- le médicament n'est pas recommandé en association avec des médicaments ou en présence d'un état clinique susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle Q-T, ni chez les malades qui pourraient présenter une carence en thiamine;
- le médicament ne doit pas être administré aux patients souffrant d'un déséquilibre électrolytique grave;
- la cure ne doit pas dépasser la dose totale recommandée de 24 mg/kg fractionnée en 3 doses de 8 mg/kg toutes les 6 heures;
- le produit doit être pris à jeun (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être administré en même temps que des aliments);
- il ne doit être utilisé pour un autotraitement présumé d'urgence que par des malades dont l'intervalle Q-T est normal.

La compagnie pharmaceutique recommande une deuxième cure une semaine après la première chez les malades qui n'ont encore jamais été exposés au paludisme, par exemple les voyageurs en provenance de régions où la maladie n'est pas endémique.