

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**MEFLOQUINE**

Comprimés de méfloquine

Comprimés, 250 mg, de méfloquine (sous forme de chlorhydrate de méfloquine), voie orale

Norme maison

Agent Antipaludique

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
<https://www.aapharma.ca/fr>

Date d'approbation initiale :
27 mai 2010

Date de révision :
01 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 292881

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune	S.O.
--------	------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants et adolescents.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1 Interactions médicamenteuses graves	17

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicamenteuses-comportement	17
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MIS AU REBUT.....	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT	26
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	27
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	27
15	MICROBIOLOGIE	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	33
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MEFLOQUINE (comprimés de méfloquine) est indiqué pour les utilisations suivantes :

- **Prophylaxie** : Traitement prophylactique des infections à *P. falciparum* et à *P. vivax* (parasites responsables du paludisme), y compris contre les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine.
- **Traitement du paludisme aigu** : Traitement du paludisme aigu, de gravité légère à modérée, causé par des souches sensibles à la méfloquine de *P. falciparum* (résistantes ou sensibles à la chloroquine) ou par *P. vivax*.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la comprimés de méfloquine dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#).

L'expérience avec la méfloquine chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg est limitée.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les preuves issues des études cliniques et de l'expérience sont limitées dans ce groupe d'âge. L'utilisation dans la population gériatrique peut être associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

MEFLOQUINE (comprimés de méfloquine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité connue à la méfloquine ou à des composés apparentés (par exemple, quinine, quinidine, chloroquine) ou à tout composant contenu dans la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).
- On ne doit pas prescrire MEFLOQUINE en prophylaxie aux patients souffrant de dépression ou ayant des antécédents de convulsions ou de troubles psychiatriques (y compris la dépression, l'anxiété généralisée, la psychose, la schizophrénie ou un autre trouble psychiatrique majeur), car MEFLOQUINE peut déclencher ces affections.

Liste de vérification pour la prescription d'une chimiothérapie prophylactique à base de MEFLOQUINE :

La liste de vérification suivante fournit un aperçu des affections qui constituent des contre-indications à une chimiothérapie prophylactique par MEFLOQUINE. La liste de vérification est

conçue pour vous aider à déterminer l'admissibilité du patient à une chimiothérapie prophylactique par MEFLOQUINE. Tous les éléments doivent être vérifiés en présence du patient ou du soignant. Si le patient répond « **oui** » à l'**une** des questions 1 à 4, il n'est **pas admissible** à une chimiothérapie par MEFLOQUINE.

N°	Question	OUI	NON
1.	Le patient a-t-il une hypersensibilité connue à la méfloquine ou à un produit apparenté (p. ex. quinine, quinidine ou chloroquine) ou à l'un des excipients du comprimé?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Le patient souffre-t-il actuellement ou a-t-il déjà souffert de dépression, de trouble de l'anxiété généralisée, de psychose, de schizophrénie ou de tout autre trouble psychiatrique?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Le patient a-t-il des antécédents de convulsions de toute cause?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Le patient a-t-il des antécédents de comportement d'automutilation, de tentatives de suicide ou d'idées suicidaires?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le site www.aapharma.ca/fr.

On doit demander aux patients de consulter un professionnel de la santé en présence de tout symptôme neurologique ou psychiatrique survenant pendant le traitement prophylactique par la méfloquine. Le professionnel de la santé pourrait devoir interrompre le traitement par MEFLOQUINE et prescrire un autre médicament pour la prévention du paludisme.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- On ne doit pas prescrire la MEFLOQUINE en prophylaxie aux patients souffrant de troubles psychiatriques majeurs. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- La MEFLOQUINE peut causer des réactions indésirables neuropsychiatriques. Ces réactions peuvent persister après l'interruption du traitement par la méfloquine. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique](#).
- Si des symptômes psychiatriques ou neurologiques apparaissent pendant le traitement prophylactique, l'administration de la MEFLOQUINE doit être interrompue et un autre médicament doit être prescrit. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [Fonctions mentale et psychique](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prophylaxie

La dose prophylactique recommandée de MEFLOQUINE 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 de MEFLOQUINE) une fois par semaine.

2. Enfants et adultes pesant moins de 45 kg

La dose hebdomadaire est réduite proportionnellement au poids corporel.

Poids (kg)	Dose
> 30-45 kg	¾ de comprimé
> 20-30 kg	½ comprimé
5-20 kg	¼ de comprimé

L'expérience avec la méfloquine 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.

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 MEFLOQUINE et de se donner le temps de pouvoir le remplacer par d'autres antipaludiques, au besoin.

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 publiées 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 d'un comprimé de MEFLOQUINE (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. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Quand la prophylaxie avec MEFLOQUINE échoue, le médecin doit évaluer avec soin quel antipaludique utiliser comme traitement. En ce qui concerne l'emploi de l'halofantrine, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

Traitement

La dose thérapeutique totale recommandée de méfloquine pour les patients non immuns est de 20 à 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 à 1 500 mg de méfloquine (5 à 6 comprimés de MEFLOQUINE) tandis que les sujets partiellement immuns du même poids devraient recevoir 750 à 1 000 mg (3 à 4 comprimés de MEFLOQUINE). (Voir le tableau suivant).

Tableau 1 – Posologie thérapeutique totale recommandée de MEFLOQUINE selon le poids corporel et l'état immunitaire du patient*

	Patients non immuns	Patients partiellement immuns
< 20 kg**	¼ de comprimé par 2,5-3 kg de poids 1 comprimé par 10-12 kg de poids	¼ de comprimé par 4 kg de poids 1 comprimé par 16 kg de poids
20-30 kg	2-3 comprimés	1½-2 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 à 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

** L'expérience avec la méfloquine 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 MEFLOQUINE présentent un risque élevé de rechute, car MEFLOQUINE n'élimine pas les formes exoérythrocytaires (phase hépatique). Pour éviter une rechute après le traitement initial par MEFLOQUINE d'une infection aiguë, les patients devraient être traités subséquentement par une 8-aminoquinoléine (p. ex. la primaquine) afin d'éliminer les formes hépatiques.

Si au bout de 48 à 72 heures, le traitement complet par MEFLOQUINE 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 MEFLOQUINE, le médecin doit évaluer

avec soin quel antipaludique utiliser comme traitement. En ce qui concerne l'emploi de l'halofantrine, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

On peut administrer MEFLOQUINE dans les cas aigus et graves de paludisme après un traitement initial intraveineux de quinine d'au moins 2 à 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.

4.4 Administration

MEFLOQUINE (comprimés de méfloquine) devrait être pris avec de la nourriture et au moins un verre (240 mL ou 8 onces) 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 enfants en bas âge ou aux autres personnes incapables d'avaler le comprimé entier.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le schéma posologique établi.

5 SURDOSE

Signes et symptômes

En cas de surdosage par MEFLOQUINE (comprimés de méfloquine), les symptômes décrits à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) peuvent être accentués.

Traitement

À la suite d'un surdosage par MEFLOQUINE, offrir aux patients des soins symptomatiques et un traitement de soutien, particulièrement dans les cas de problèmes cardiovasculaires. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'administration de charbon activé limite l'absorption de la méfloquine et peut être envisagée dans l'heure suivant le surdosage. Surveiller la fonction cardiaque (si possible par ECG) et l'état neuropsychiatrique durant au moins 24 heures. Au besoin, offrir des soins symptomatiques et un traitement de soutien intensif.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 250 mg de chlorhydrate	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale et stéarate de

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
	de méfloquine	magnésium.

MEFLOQUINE 250 mg : chaque comprimé blanc, rond, plat, biseauté, portant une rainure en forme de croix d'un côté et lisse de l'autre, contient 250 mg de méfloquine base sous forme de chlorhydrate de méfloquine. Offert en plaquettes alvéolées de 8 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

- Les crises de paludisme aigu potentiellement mortelles, sérieuses ou fulminantes, causées par *P. falciparum*, imposent un traitement antipaludique par voie intraveineuse. Une fois le traitement intraveineux initial terminé, le traitement pourra être complété par l'administration orale de MEFLOQUINE.
- Les patients atteints de paludisme aigu à *P. vivax* traités par MEFLOQUINE présentent un risque élevé de rechute, car MEFLOQUINE n'élimine pas les formes exoérythrocytaires (phase hépatique). Pour éviter une rechute après le traitement initial par MEFLOQUINE de l'infection aiguë, les patients doivent recevoir une 8-aminoquinoléine (p. ex. la primaquine).
- Les données cliniques sont insuffisantes pour établir de façon certaine l'effet de MEFLOQUINE dans le traitement du paludisme causé par *P. ovale* ou *P. malariae*.
- MEFLOQUINE présente une longue demi-vie d'élimination; par conséquent, les effets indésirables de MEFLOQUINE peuvent survenir ou persister sur une période de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois, après l'interruption du traitement.
- Chez un nombre restreint de patients, les réactions neuropsychiatriques (p. ex. dépression, acouphènes, étourdissements, vertiges ou perte d'équilibre) qui ont été signalées ont parfois persisté pendant des mois, voire des années, après l'interruption du traitement par MEFLOQUINE, et des lésions vestibulaires permanentes ont également été observées dans certains cas. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Cancérogénèse et Génotoxicité

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#).

Appareil cardiovasculaire

MEFLOQUINE doit être prescrit avec précaution aux patients qui ont un trouble de conduction cardiaque. En cas de maladie cardiaque, les avantages d'un traitement par la méfloquine devraient être évalués en fonction de la possibilité d'effets indésirables cardiaques.

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 cardiovasculaire 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 (AV) du premier degré, une prolongation de l'intervalle QTc et des ondes T anormales.

L'administration concomitante de MEFLOQUINE et d'autres médicaments connus pour modifier la conduction cardiaque, dont la quinine, la quinidine ou la chloroquine, peut provoquer des anomalies électrocardiographiques ou un arrêt cardiaque. Si on doit utiliser de la quinine ou de la quinidine au début du traitement d'une crise de paludisme grave, l'administration de la méfloquine devrait être retardée d'au moins 12 heures après la dernière dose de l'un de ces médicaments. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

À cause du risque d'allongement potentiellement fatal de l'intervalle QTc, l'halofantrine ne doit pas être administrée pendant le traitement par MEFLOQUINE pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme ni dans les 15 semaines suivant la dernière dose de MEFLOQUINE. À cause de l'augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie d'élimination de la méfloquine en cas d'administration conjointe de kétoconazole, un risque d'allongement de l'intervalle QTc est également à redouter si du kétoconazole est administré durant la prise de MEFLOQUINE en prophylaxie ou pour le traitement d'un paludisme, et jusqu'à 15 semaines après la dernière dose de MEFLOQUINE. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

On doit conseiller aux patients de consulter un professionnel de la santé en cas de palpitations ou d'arythmie de toute nature pendant une chimiothérapie prophylactique par la MEFLOQUINE.

Conduite et utilisation de machines

Des étourdissements ou des vertiges, une perte d'équilibre, des acouphènes et d'autres troubles du système nerveux central ou périphérique ont été rapportés pendant et après le traitement par comprimés de 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. Chez un nombre restreint de patients, il a été signalé que des étourdissements ou des vertiges et une perte d'équilibre peuvent persister pendant des mois ou des années après l'arrêt de la méfloquine et, dans certains cas, les lésions vestibulaires peuvent être permanentes. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Hématologique

Des cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été signalés. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

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

Fonctions hépatique, biliaire, pancréatique

La pharmacocinétique de la méfloquine en présence d'une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. La méfloquine subit une importante biotransformation hépatique sous l'action des cytochromes P450. En cas de dysfonction hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être prolongée, entraînant une élévation de la concentration plasmatique.

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et une pneumonite, ont été associées à la comprimés de méfloquine. Comme avec la plupart des médicaments, les réactions d'hypersensibilité sont imprévisibles, qu'il s'agisse de légers signes cutanés ou d'anaphylaxie.

Surveillance et examens de laboratoire

Au cours d'essais cliniques, ce médicament n'a jamais été administré pendant plus d'un an. Si la comprimés de méfloquine devait être administrée sur une plus longue période, une évaluation périodique comprenant un bilan hépatique devrait être effectuée. Même si les anomalies rétiniennes associées chez l'humain à l'utilisation de la chloroquine à long terme n'ont pas été observées avec l'utilisation de la comprimés de méfloquine, des rats qui ont ingéré à long terme de la comprimés de 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). Des examens ophtalmologiques périodiques sont donc recommandés Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie particulière](#).

Système nerveux

Crises convulsives : Chez les patients épileptiques, la méfloquine peut augmenter le risque de convulsions. Par conséquent, MEFLOQUINE ne devrait être administré chez ces patients que pour le traitement du paludisme aigu, et ce, uniquement si l'état clinique l'exige.

L'administration concomitante de la MEFLOQUINE et d'anticonvulsivants peut diminuer la maîtrise des convulsions en abaissant la concentration plasmatique des anticonvulsivants. Chez les patients qui reçoivent un anticonvulsivant conjointement avec la MEFLOQUINE, la concentration sanguine de l'anticonvulsivant doit être surveillée et la dose doit être ajustée, au besoin Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

L'administration concomitante de MEFLOQUINE et de médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène peut accroître le risque de convulsions Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Fonction visuelle

Tout patient qui présente un trouble visuel doit être orienté vers un ophtalmologiste puisque certaines affections (troubles rétiniens ou neuropathie optique) peuvent exiger l'arrêt du traitement par la MEFLOQUINE. Il est recommandé de réaliser des examens ophtalmologiques périodiques lorsque la méfloquine doit être administrée sur une période prolongée.

Fonctions mentale et psychique

Neuropsychiatrie : La MEFLOQUINE peut causer des effets indésirables neuropsychiatriques chez les adultes et les enfants. Les symptômes neuropsychiatriques peuvent être difficiles à

décélérer chez les enfants. Par conséquent, il faut faire preuve de vigilance et surveiller leur apparition, en particulier chez les enfants qui ne parlent pas.

Différents symptômes psychiatriques, dont l'anxiété, la paranoïa, la dépression, les hallucinations et un comportement psychotique, peuvent survenir avec la MEFLOQUINE. Ces symptômes peuvent apparaître très tôt au cours du traitement par la MEFLOQUINE; dans certains cas, ces symptômes ont persisté longtemps après l'interruption du traitement. De rares cas d'idées suicidaires et de suicide ont été rapportés, sans toutefois que l'on établisse un lien avec le médicament. La MEFLOQUINE ne doit pas être prescrite à des fins prophylactiques aux 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). 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. Dans ce contexte, le traitement doit être interrompu et un autre médicament doit être administré.

Neuropathie multiple : Des cas de neuropathie multiple (définie d'après la présence de certains symptômes neurologiques, dont la douleur, une sensation de brûlure, des troubles sensoriels ou une faiblesse musculaire, seuls ou en association avec d'autres) ont été rapportés chez des patients traités par la comprimés de méfloquine. Si des symptômes neurologiques apparaissent pendant un traitement prophylactique, l'administration du médicament doit être interrompue et un autre médicament doit être prescrit.

Fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les insuffisants rénaux puisque seulement une petite partie du médicament est éliminée par voie rénale. La MEFLOQUINE et son principal métabolite ne sont pas éliminés de façon importante par hémodialyse.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Des études de reproduction chez le rat ont montré que la comprimés de méfloquine avait des effets indésirables sur la fertilité 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). L'administration de 250 mg/semaine de comprimés de méfloquine (base) à des hommes adultes durant 22 semaines n'a pas mis en évidence d'effets néfastes sur les spermatozoïdes humains.

- **Risque tératogène**

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Sensibilité et résistance

Résistance : 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. Par exemple, 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 comprimés de méfloquine

et l'halofantrine, de même qu'entre la comprimés de méfloquine et la quinine. Pour obtenir un avis actuel sur les modèles géographiques de résistance, veuillez consulter les centres d'experts nationaux.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La comprimés de méfloquine traverse la barrière placentaire. Administrée à une dose 5 à 20 fois supérieure à la dose thérapeutique chez l'humain, la comprimés de méfloquine est révélée embryotoxique chez le lapin et tératogène chez le rat et la souris. Toutefois, les données des études publiées qui ont été menées auprès de femmes enceintes n'ont montré aucune augmentation du risque d'effets tératogènes ou d'effets défavorables sur l'évolution de la grossesse après l'administration de la comprimés de méfloquine à des fins thérapeutiques ou préventives pendant la grossesse. Comme les études réalisées chez l'humain n'ont pas pu exclure le risque d'effets nuisibles, la comprimés de méfloquine doit être administrée aux femmes enceintes que si son utilité a été clairement établie.

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées de prendre des mesures contraceptives durant la prophylaxie par MEFLOQUINE 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 la méfloquine commande une interruption de la grossesse. 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 comprimés de méfloquine se situe dans le même intervalle. Aucun type particulier de malformation congénitale n'a pu être détecté.

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

D'après une étude portant sur quelques sujets, de faibles quantités (3 à 4 %) de méfloquine ont été excrétées dans le lait maternel après la prise d'une dose équivalant à 250 mg de méfloquine sous forme de base libre. La quantité de méfloquine excrétée dans le lait n'est d'aucune valeur prophylactique pour le nourrisson. La prudence est de mise lorsque la MEFLOQUINE est administrée à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Aucune modification pertinente reliée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la comprimés de méfloquine. Par conséquent, la dose recommandée chez les enfants a été établie en fonction de celle recommandée chez les adultes. L'expérience avec la comprimés de méfloquine chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg est limitée.

Deux études ont été menées dans le but d'évaluer les effets de la comprimés de 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 comprimés de méfloquine a provoqué, chez environ 10 à 20 % des sujets, des nausées et des vomissements, et chez environ 40 % des enfants, des étourdissements. Dans certains cas, des vomissements précoces ont été cités comme une cause possible d'échec thérapeutique. Les patients qui ne tolèrent pas une deuxième dose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, et un autre traitement contre le paludisme doit être envisagé en l'absence d'amélioration sur une période raisonnable.

La fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les enfants que chez les adultes.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification pertinente liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la comprimés de méfloquine.

Les études cliniques portant sur la comprimés de méfloquine ne comportaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Les autres expériences cliniques menées à ce jour n'ont fait ressortir aucune variation des réponses entre les patients âgés et pédiatriques. Étant donné que des anomalies électrocardiographiques ont été observées chez les personnes traitées par la comprimés de méfloquine 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 la comprimés de méfloquine par rapport au risque d'effets indésirables de nature cardiaque lorsqu'on prescrit le médicament à des patients âgés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Chez les sujets qui reçoivent comprimés de méfloquine pour la prophylaxie du paludisme, les réactions indésirables observées le plus souvent sont les suivantes : nausées, vomissements, céphalées et étourdissements.

Le profil des réactions indésirables associées à la comprimés de méfloquine est caractérisé par la prédominance de symptômes neuropsychiatriques.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne devrait pas être comparée à la fréquence

déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Parmi les sujets ayant reçu de la méfloquine comme traitement prophylactique antipaludique, la réaction indésirable la plus souvent observée était les vomissements (3 %).

Parmi les sujets ayant reçu de la méfloquine comme traitement, les réactions indésirables les plus fréquemment observées comprenaient :

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : frissons, fièvre, fatigue.

Troubles métaboliques et de la nutrition : perte d'appétit.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie.

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

Des cas de convulsions ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée.

Deux réactions indésirables graves ont été signalées : un arrêt cardiorespiratoire chez un patient peu après la prise d'une seule dose prophylactique de comprimés de méfloquine conjointement avec du propranolol (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)), et une encéphalopathie d'étiologie inconnue au cours de l'administration prophylactique de comprimés de méfloquine. Le lien entre l'encéphalopathie et la prise du médicament n'a pu être clairement établi.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Parmi les sujets ayant reçu de la comprimés de méfloquine en prophylaxie du paludisme, des étourdissements, des syncopes, des extrasystoles et d'autres plaintes touchant moins de 1 % ont été signalés.

Parmi les sujets ayant reçu de la comprimés de méfloquine pour traitement, les effets secondaires survenant chez moins de 1 % comprenaient :

Troubles cardiaques : bradycardie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie.

Troubles psychiatriques : problèmes émotionnels.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : perte de cheveux, prurit et effluvium télogène (perte des cheveux au repos).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les événements indésirables signalés le plus souvent sont :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, selles molles ou diarrhée et douleurs abdominales.

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

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

Ces effets indésirables peuvent survenir au début du traitement par la comprimés de méfloquine. Il a été signalé que des étourdissements ou des vertiges, des acouphènes, des troubles auditifs et une perte d'équilibre peuvent persister pendant des mois ou des années après l'arrêt du médicament et peuvent être permanents dans certains cas.

Les événements indésirables signalés moins souvent comprennent :

Affections du système sanguin et lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique.

Troubles cardiaques : tachycardie, palpitations, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, battements cardiaques irréguliers, extrasystoles, bloc AV, autres perturbations transitoires de la conduction cardiaque.

Affections oculaires : troubles visuels, vision floue, cataracte, troubles rétinien, neuropathie optique.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : troubles vestibulaires, y compris des acouphènes et des déficiences auditives.

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : œdème, douleur thoracique, asthénie, malaises, fatigue, frissons, pyrexie.

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

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité allant de bénignes réactions cutanées à l'anaphylaxie.

Investigations : diminution de l'hématocrite, élévation transitoire des transaminases, leucopénie ou leucocytose, et thrombocytopénie.

Troubles métaboliques et de la nutrition : anorexie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire, crampes musculaires, myalgie, arthralgie.

Troubles du système nerveux : syncope, convulsions, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, neuropathies sensorielles et motrices (y compris une paresthésie, des tremblements et une ataxie) et encéphalopathie.

Troubles psychiatriques : troubles émotionnels (agitation, instabilité psychomotrice, anxiété, dépression, instabilité de l'humeur, crises de panique, agressivité, réactions psychotiques ou paranoïdes), état confusionnel, hallucinations, idées suicidaires et suicide.

Remarque : Il a été mentionné dans la documentation scientifique que la fréquence des réactions neuropsychiatriques graves associées à la méfloquine (p. ex. convulsions, réactions psychotiques) était de 1/215 après le traitement et de 1/11 000 après l'emploi prophylactique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, pneumonite d'étiologie possiblement allergique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées, exanthème, érythème, urticaire, prurit, alopecie, hyperhidrose, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

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

En raison de la longue demi-vie de la MEFLOQUINE, des réactions indésirables peuvent survenir ou persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Chez un nombre restreint de patients, les réactions neuropsychiatriques (p. ex. dépression, acouphènes, étourdissements ou vertiges et perte d'équilibre) qui ont été signalées ont parfois persisté pendant des mois, voire des années, après l'interruption du traitement par MEFLOQUINE, et des lésions vestibulaires permanentes ont également été observées dans certains cas.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Quinine, quinidine ou chloroquine : L'administration concomitante de la MEFLOQUINE et de quinine, de quinidine ou de chloroquine peut produire des anomalies électrocardiographiques. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Quinine, quinidine ou chloroquine](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La méfloquine est métabolisée dans le foie par le système du cytochrome P450. La comprimés de méfloquine n'inhibe ni n'induit les enzymes des cytochromes P450. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le métabolisme de médicaments donnés conjointement avec la méfloquine soit touché. Toutefois, les inhibiteurs et les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique ou le métabolisme de la méfloquine, conduisant à une augmentation ou à une diminution des concentrations plasmatiques de méfloquine selon le cas.

9.3 Interactions médicamenteuses-comportement

Une étude clinique contrôlée a été menée chez 20 sujets afin d'examiner l'interaction potentielle entre la comprimés de méfloquine et l'alcool. Les concentrations sanguines d'alcool atteintes chez les patients prenant la méfloquine (0,3 à 0,5 mg/mL) n'ont pas gêné la coordination des activités psychomotrices. La documentation scientifique décrit un cas unique

de profond trouble psychiatrique transitoire évoquant une réaction indésirable à la méfloquine associée à une forte ingestion d'alcool (600 mL de whisky).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions médicament-médicament avec la comprimés de méfloquine n'ont pas été étudiées en détail.

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antiépileptiques (p. ex., acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne)	T	Des patients qui utilisaient la comprimés de méfloquine 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 anticonvulsivants (dont l'acide valproïque, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) et la MEFLOQUINE devraient faire évaluer le taux sanguin de leur anticonvulsivant, et la dose de ce dernier devrait être ajustée en conséquence.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., la rifampicine)	EC	Dans une autre étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains (N = 7) recevant une dose unique de 500 mg de comprimés 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 l'ASC _{0-∞} et de 19 % de la C _{max}) et de la demi-vie d'élimination (baisse de 63 % de la t _{1/2}).	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole)	EC	<p>Dans une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains (N = 8) recevant une dose unique de 500 mg de comprimés 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 puissant inhibiteur du CYP3A4, avait entraîné une hausse des concentrations plasmatiques moyennes de comprimés de méfloquine (hausse de 79 % de l'ASC_{0-t} et de 64 % de la C_{max}) et de la demi-vie d'élimination (hausse de 39 % de la t_{1/2}).</p> <p>À cause de l'augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie d'élimination de la comprimés de méfloquine en cas d'administration conjointe de kétoconazole, un risque d'allongement de l'intervalle QTc est également à redouter si du kétoconazole est administré durant la prise de comprimés de méfloquine en prophylaxie ou pour le traitement d'un paludisme, et jusqu'à 15 semaines après la dernière dose de méfloquine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). On n'a pas noté d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc lors de l'administration de comprimés de méfloquine seule.</p>	Le kétoconazole ne doit pas être administré avec la méfloquine ou dans les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (antidépresseurs ; bupropion; antipsychotiques; tramadol; quinine, quinidine ou chloroquine)	T	L'administration concomitante de comprimés de méfloquine et de médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (antidépresseurs, bupropion, antipsychotiques, tramadol, quinine, quinidine ou chloroquine) peut accroître le risque de convulsions.	
Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc (p. ex., antiarythmiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, antihistaminiques ou anti-H1 [astémizole, terfénaire], antidépresseurs tricycliques et phénothiazines)	T	Les médicaments qui modifient la conduction cardiaque peuvent contribuer à un allongement de l'intervalle QTc.	La prudence est également de mise avec les médicaments qui altèrent la conduction cardiaque (p. ex., les antiarythmiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les antihistaminiques ou les anti-H ₁ [astémizole, terfénaire], les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines).
Halofantrine	T	Des données démontrent que l'emploi d'halofantrine pendant l'administration prophylactique ou thérapeutique de comprimés de méfloquine ou dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de méfloquine cause un allongement significatif de l'intervalle QTc (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).	L'halofantrine ne doit pas être administrée avec la méfloquine ou dans les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Vaccins vivants oraux contre la typhoïde	T	Lors de l'administration concomitante de la MEFLOQUINE et de vaccins antityphoïdiques vivants oraux, la possibilité d'une atténuation de l'immunisation ne peut pas 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 MEFLOQUINE.
Substrats et inhibiteurs de la P-glycoprotéine	EC	On a montré dans des études <i>in vitro</i> que la comprimés de méfloquine est un substrat inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent, des interactions médicament-médicament 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.	
Propranolol et chloroquine	C	Un patient avec antécédent d'infarctus du myocarde a fait un arrêt cardiorespiratoire cinq heures après avoir pris de la MEFLOQUINE. Il avait également pris du propranolol et de la chloroquine. Ce patient s'est parfaitement remis.	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Quinine, quinidine ou chloroquine	T	L'administration concomitante de la MEFLOQUINE et de quinine, de quinidine ou de chloroquine peut produire des anomalies électrocardiographiques.	Si on doit utiliser de la quinine ou de la quinidine au début du traitement d'une crise de paludisme grave, l'administration de la MEFLOQUINE devrait être retardée d'au moins 12 heures après la dernière dose de l'un de ces médicaments.
Sulfadoxine et pyriméthamine	EC	Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de sulfadoxine et de pyriméthamine n'a pas modifié le profil des effets indésirables.	

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les altérations biologiques les plus fréquemment observées et pouvant être éventuellement imputables à l'administration du médicament étaient une diminution de l'hématocrite, une élévation transitoire des transaminases, une leucopénie et une thrombocytopénie. Une leucocytose a également été observée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La méfloquine, un dérivé fluoré de la quinoléine, agit sur les formes intraérythrocytaires asexuées des parasites du paludisme chez l'humain : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

10.2 Pharmacodynamie

Voir [15 MICROBIOLOGIE](#).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue de la comprimés de 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 méfloquine. Exprimée en mcg/L, la concentration plasmatique maximale équivaut grosso modo à la dose en mg (par exemple, une dose unique de 1 000 mg entraîne une concentration maximale de 1 000 mcg/L). À la dose de 250 mg, une fois par semaine, des concentrations plasmatiques maximales de 1 000 à 2 000 mcg/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 comprimés de 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 comprimés de méfloquine de l'ordre de 620 ng/mL sont nécessaires pour obtenir une efficacité prophylactique de 95 %.

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 le principal 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-bistrifluorométhyl-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 unique de comprimés 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. L'aire sous la courbe de la concentration du principal

métabolite en fonction du temps (ASC) 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 minime.

Élimination

Dans plusieurs 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 d'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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : Aucune modification pertinente liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la comprimés de méfloquine. Voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#).
- **Personnes âgées** : Aucune modification pertinente liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la comprimés de méfloquine. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Sexe** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : La grossesse n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la comprimés de méfloquine.

La méfloquine traverse la barrière placentaire. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#). L'excrétion dans le lait maternel semble être minime. Voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#).

- **Polymorphisme génétique** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.
- **Origine ethnique** : Des différences pharmacocinétiques ont été observées entre diverses populations ethniques. En pratique, cependant, ces différences sont d'importance mineure, en matière d'efficacité du médicament, par rapport à l'état immunitaire de l'hôte et à la sensibilité du parasite.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de la comprimés de méfloquine en présence d'une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. La méfloquine subit une importante biotransformation hépatique sous l'action des cytochromes P450. En cas de dysfonction hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être prolongée, entraînant une élévation de la concentration plasmatique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire, pancréatique](#).
- **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. Les comprimés de méfloquine et son principal métabolite ne sont pas éliminés de façon importante par hémodialyse. Aucune modification posologique chimioprophylactique particulière n'est indiquée chez les patients sous dialyse pour atteindre des concentrations plasmatiques similaires à celles des sujets sains. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).

- **Obésité** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MIS AU REBUT

Conserver entre 15 à 30 °C. Sensible à l'humidité. Garder dans l'emballage alvéolé jusqu'à consommation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

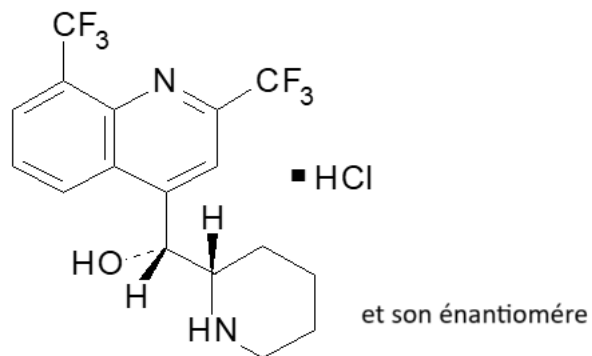
Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Chlorhydrate de méfloquine
Nom chimique :	DL-érythro- α -(2-pipéridyl)-2,8-bis(trifluorométhyl)-4-quinoléinéméthanol (chlorhydrate de)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$ et 414,79 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	La méfloquine est un dérivé du 4-quinoléine-méthanol. C'est un analogue de la quinine qui porte en position 2 un groupement aryle. Le médicament est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. La 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.
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires sains. La vitesse et le degré d'absorption du chlorhydrate de méfloquine ont été mesurés et comparés après l'administration (à des sujets nourris) d'une dose orale unique (1 comprimé à 250 mg) de MEFLOQUINE (chlorhydrate de méfloquine) ou de LARIAM^{MD} (chlorhydrate de méfloquine). Les résultats des données d'observation sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF – DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Méfloquine (Dose : 1 × 250 mg) À partir des données mesurées – Sujets nourris			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	MEFLOQUINE	LARIAM ^{MD†}	
ASC _T (mcg·h/mL)	17,4 18,0 (27)	18,0 18,7 (27)	96,4 (87,0 – 106,8)
ASC _I (mcg·h/mL)	73,8 86,8 (65)	65,7 75,4 (53)	102,1 [#] (89,6 – 116,3)
C _{max} (mcg/mL)	0,344 0,355 (24)	0,352 0,358 (19)	97,9 (89,7 – 106,8)
T _{max} (h)*	8,29 (42)	9,19 (102)	--
T _{1/2} (h)*	203 (73)	180 (51)	--

* Moyennes arithmétiques (% de CV).

** Basé sur l'estimation des moindres carrés.

[#] Utilise Kel (λ) comme covariable.

[†] LARIAM^{MD} fabriqué par Hoffmann La Roche Ltée, a été acheté au Canada.

15 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

La MEFLOQUINE est un antipaludique qui agit en tant que schizontocide sanguin. Son mode d'action exact est inconnu.

Activité *in vitro* et *in vivo*

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.

<u>Souche</u>	<u>DE₅₀ (mcg/L)</u>
Isolat sensible provenant d'Afrique	41,5
Isolat résistant 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.

<u>Souche</u>	<u>DE₅₀ (mcg/L)</u>
Isolat sensible provenant d'Afrique	6,7 ± 1,0
Isolat résistant 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*, afin d'évaluer l'activité antipaludique de la comprimés de méfloquine et des antipaludiques témoins en se basant sur l'incorporation de la hypoxanthine-³H 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 l'hypoxanthine[G-H³] dans quatre souches de *P. falciparum*) est indiquée ci-dessous.

<u>Isolat de <i>P. falciparum</i></u>	<u>ID₅₀ (mcg/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 le rongeur

Les études de l'activité antipaludique de la comprimés de 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 comprimés de méfloquine a été importante lorsque le médicament a été administré 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 comprimés de méfloquine de prévenir le paludisme par effet exoérythrocytaire (prophylaxie contre l'agent causal). Il a été démontré que la comprimés de méfloquine, administrée par voie s.c. à raison de 300 à 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 comprimés de méfloquine n'était pas active lorsqu'elle était

administrée, à raison de 15 à 480 mg/kg dans de l'huile d'arachide, à des poussins 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 comprimés de méfloquine a été administrée avant l'inoculation de *P. y. yoelii* à des souris ont montré un phénomène de persistance analogue.

Une fois l'infection établie, 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 comprimés de 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 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 comprimés de méfloquine ont été respectivement de 1,8 et de 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 comprimés de méfloquine associée à d'autres nouveaux médicaments potentiels. Les effets ont été additifs quand la comprimés de méfloquine a été associée aux médicaments suivants : l'acide fluoro-5-orotique, deux types de quinoléine-méthanol, un dérivé du phénanthrène méthanol, la pyriméthamine et le sulfaphénazol.

Études chez le singe

Des études portant sur l'activité antipaludique de la comprimés de 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 de 31,6 mg/kg/jour, pendant deux jours.

La comprimés de 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 suivant.

Isolat	Dose totale (mg/kg)	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	≤ 5,48	1-7	0/25
	10,94	1	3/3

Isolat	Dose totale (mg/kg)	Nombre de doses quotidiennes	Résultats guérison/total
chloroquine	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 comprimés de méfloquine administrée par voie intraveineuse a aussi été étudiée chez les singes doucoulis 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 comprimés de méfloquine contre des rechutes de paludisme a été évaluée chez des 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 comprimés de méfloquine sur les formes exoérythrocytaires persistantes (hypnozoïtes). La chloroquine a été administrée à des doses que l'on sait capables d'éliminer les formes érythrocytaires du parasite.

Concurremment, de la comprimés de 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 comprimés de méfloquine n'a aucune activité significative sur les formes exoérythrocytaires. Cependant, des doses de 10 mg de comprimés de méfloquine par kg par jour pendant 7 jours ont aussi assuré la guérison chez ce modèle quand le médicament était administré en association avec la primaquine (un médicament connu pour son activité exoérythrocytaire).

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

Études de résistance croisée

La MEFLOQUINE est active contre les parasites du paludisme qui sont résistants à d'autres antipaludiques, comme la chloroquine et d'autres dérivés de la 4-aminoquinoléine, et les associations proguanil-pyriméthamine et 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 comprimés de méfloquine sont présentés au [Tableau 4](#).

TABLEAU 4

<u>Souche</u>	<u>Facteur de résistance croisée*</u>
<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 au 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 comprimés de 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 comprimés de méfloquine à la pyriméthamine, à la primaquine ou au sulfaphénazol, la résistance à la comprimés de méfloquine a été plus lente à apparaître.

Dans certaines régions, on a observé une résistance croisée entre la comprimés de méfloquine et l'halofantrine, de même qu'entre la comprimés de méfloquine et la quinine.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 cancérigène lié à l'administration de comprimés de méfloquine n'a été observé.

Génotoxicité : La méfloquine s'est révélée non mutagène dans les tests suivants : test d'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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Lorsqu'elle a été administrée à des souris, à des rates et à des lapines gravides, la comprimés de méfloquine a exercé des effets tératogènes à des doses de 21 à 25 mg/kg comparables à celles administrées pour le traitement clinique d'un paludisme aigu, d'après les comparaisons de la zone de surface corporelle. On a observé des effets sur le SNC (p. ex. exencéphalie, hydrocéphalie ou absence partielle de bulbe rachidien) ainsi que des malformations craniofaciales chez les trois espèces animales. Aux mêmes doses, la méfloquine a également exercé des effets embryotoxiques chez les souris et les lapins. Tous ces résultats ont été observés à des doses toxiques chez l'animal en gestation.

Toxicologie particulière : Des lésions oculaires ont été observées chez des rats ayant reçu la comprimés de méfloquine tous les jours pendant deux ans. Tous les rats qui ont reçu une dose de 30 mg/kg/jour et qui ont survécu présentaient des lésions oculaires dans les deux yeux. Ces lésions se caractérisaient par une dégénérescence rétinienne, une opacité du cristallin et un œdème rétinien. Des lésions comparables, mais de moindre gravité, ont été observées chez 80 % des femelles et chez 22 % des mâles ayant reçu une dose de 12,5 mg/kg/jour pendant

deux ans. À la dose de 5 mg/kg/jour, seules des lésions cornéennes ont été observées chez 9 % des rats évalués.

Chez des rats mâles Wistar ayant reçu la comprimés de méfloquine par voie orale tous les jours pendant 22 jours à une concentration plasmatique thérapeutique équivalente à celle chez l'humain, la méfloquine a pénétré dans le SNC, le rapport de la concentration du médicament dans le cerveau/plasma étant 30 à 50 fois plus élevé jusqu'à 10 jours après l'administration de la dernière dose.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. LARIAM^{MD} (comprimés de chlorhydrate de méfloquine, 250 mg), numéro de contrôle de la présentation 126525. Monographie de produit, Hoffmann-La Roche Limitée. (03 mars 2011)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rMEFLOQUINE

Comprimés de méfloquine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MEFLOQUINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **MEFLOQUINE**.

Ce feuillet à l'intention des patients pour MEFLOQUINE est destiné uniquement aux voyageurs qui prennent MEFLOQUINE à titre préventif contre le paludisme. Les renseignements qu'elle contient peuvent ne pas s'appliquer aux patients atteints de paludisme et qui prennent MEFLOQUINE pour le traitement de cette maladie.

Mises en garde et précautions importantes

- MEFLOQUINE pourrait ne pas vous convenir. Informez votre professionnel de la santé si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un trouble de santé mentale modifiant l'humeur, la pensée et le comportement, y compris une dépression, l'anxiété, une psychose et la schizophrénie.
- **MEFLOQUINE peut causer de graves problèmes mentaux chez certaines personnes.** Ces effets secondaires graves peuvent apparaître subitement et persister pendant des mois, voire des années, après l'arrêt du traitement par MEFLOQUINE. Voici certains des symptômes associés à de graves problèmes mentaux :
 - anxiété
 - impression irrationnelle que les gens tentent de vous blesser, qu'ils ne vous aiment pas, etc. (paranoïa)
 - dépression
 - perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations)
 - pensées suicidaires ou volonté de vous faire du mal
 - agitation
 - confusion
 - comportement inhabituel
- **MEFLOQUINE peut causer de graves problèmes du système nerveux chez certaines personnes.** Voici certains des symptômes associés à de graves problèmes du système nerveux :
 - Troubles visuels, vision floue, douleurs oculaires
 - Étourdissements, perte d'équilibre, sensation que vous ou les objets autour de

- vous bougent ou tournent (vertige)
 - bourdonnements dans les oreilles (acouphènes)
 - convulsions chez les personnes épileptiques
 - incapacité de dormir (insomnie)
- **Ces graves effets secondaires sur la santé mentale et le système nerveux peuvent survenir à tout moment pendant le traitement par MEFLOQUINE. Chez un nombre restreint de personnes, ils peuvent persister des mois, voire des années, après l'arrêt du traitement par MEFLOQUINE. Chez certaines personnes, les étourdissements, le vertige, les acouphènes et la perte d'équilibre peuvent devenir permanents.**
- Si vous présentez l'un des symptômes énumérés ci-dessus, vous devez immédiatement obtenir des soins médicaux. Il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement par la méfloquine en raison de ces effets secondaires. Si vous cessez de prendre de la MEFLOQUINE, vous devrez prendre un autre médicament pour prévenir le paludisme.
- Une carte de renseignements de format portefeuille est fournie à la fin du présent feuillet. Découpez-la et ayez-la sur vous pendant que vous prenez MEFLOQUINE.

Pour quoi utilise-t-on MEFLOQUINE?

MEFLOQUINE est un médicament utilisé pour le traitement et la prévention du paludisme. Le paludisme est une maladie grave qui est transmise par les moustiques dans certaines régions du monde.

Comment MEFLOQUINE agit-il?

MEFLOQUINE est un médicament qui appartient à la classe des antipaludiques. Il agit en éliminant les petits organismes vivants (parasites) qui causent le paludisme.

Quels sont les ingrédients dans MEFLOQUINE?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de méfloquine.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

MEFLOQUINE se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 250 mg

N'utilisez pas MEFLOQUINE si vous souffrez ou avez déjà souffert des affections suivantes :

- Une allergie à MEFLOQUINE, à des médicaments similaires, comme la quinine ou la quinidine, ou à l'un des ingrédients de ce produit (voir la section « [Quels sont les ingrédients dans MEFLOQUINE](#) » ci-dessus).
- Toute maladie mentale qui modifie l'humeur, la pensée et le comportement, dont les affections suivantes :
 - dépression
 - anxiété
 - psychose
 - schizophrénie
 - tentative de suicide, idées ou comportement suicidaires ou d'automutilation
 - autres problèmes de santé mentale, y compris anxiété, pensées ou comportement anormaux, etc.
 - Convulsions (crises convulsives)

Si vous pensez présenter l'un des effets ci-dessus, assurez-vous d'en informer votre professionnel de la santé afin qu'il puisse prescrire un autre médicament pour prévenir ou traiter le paludisme.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MEFLOQUINE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous souffrez ou avez déjà souffert de tout problème de santé mentale modifiant l'humeur, la pensée et le comportement, dont les affections suivantes :
 - dépression
 - anxiété
 - psychose
 - schizophrénie

Voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#) ci-dessus.

- Vous souffrez d'une maladie cardiaque, en particulier s'il s'agit d'un problème cardiaque rare pouvant causer des battements cardiaques irréguliers, des évanouissements ou une mort subite (allongement de l'intervalle QT).
- Vous avez des troubles du foie.
- Vous souffrez de convulsions ou d'épilepsie.
- Vous êtes diabétique.
- Vous souffrez d'anémie (diminution anormale du nombre de globules rouges).
- Vous avez des problèmes oculaires.
- Vous avez des problèmes de coagulation sanguine ou vous prenez des médicaments qui éclaircissent le sang (anticoagulants).
- Vous êtes enceinte. Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. On ignore si MEFLOQUINE est sécuritaire pendant la

grossesse. Utilisez des contraceptifs pendant le traitement par MEFLOQUINE et pendant trois mois après la fin du traitement. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par MEFLOQUINE, informez immédiatement votre professionnel de la santé de votre grossesse.

- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. MEFLOQUINE peut passer dans le lait maternel et nuire au bébé. Par conséquent, demandez à un professionnel de la santé si vous devez cesser d'allaiter ou utiliser un autre médicament.

Autres mises en garde à connaître :

- **Protégez-vous contre les piqûres de moustiques.** MEFLOQUINE diminue le risque de contracter le paludisme. Toutefois, un traitement par MEFLOQUINE ne peut garantir que vous ne contracterez pas la maladie. En effet, il est possible de contracter le paludisme pendant ou après un traitement par MEFLOQUINE. Lors d'un séjour dans une région où le paludisme est courant, veuillez prendre les mesures suivantes pour éviter les piqûres de moustiques :
 - Portez des chandails à manches longues et des pantalons longs.
 - Utilisez des produits insectifuges.
 - Dormez dans une pièce dotée de moustiquaires ou utilisez des moustiquaires de lit.
- Si vous avez de la fièvre ou présentez des symptômes s'apparentant à ceux de la grippe pendant votre voyage ou dans les deux à trois mois suivant la fin d'un séjour dans une région où le paludisme est présent, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- Si vous ne pouvez continuer de prendre MEFLOQUINE en raison d'effets secondaires ou pour toute autre raison, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- Si vous devez prendre MEFLOQUINE pendant un an ou sur une période plus longue, votre professionnel de la santé doit vérifier ce qui suit :
 - vos yeux, surtout si vous éprouvez des problèmes visuels pendant le traitement par MEFLOQUINE.
 - votre fonction hépatique pour déterminer si vous présentez des lésions au foie.
- **Conduite et utilisation de machines :** Vous devez éviter de conduire ou d'effectuer des activités qui exigent de la vigilance et de la minutie (coordination motrice fine) jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à MEFLOQUINE. Vous pourriez être étourdi ou perdre l'équilibre. Ces effets pourraient persister pendant des mois après l'arrêt du traitement par MEFLOQUINE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tout médicament et produit de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente, vitamines, minéraux, suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- **Ne prenez pas** de quinine, de quinidine ou de chloroquine avec le MEFLOQUINE. Vous pouvez avoir un risque plus élevé de convulsions ou de problèmes cardiaques graves.

Les produits suivants pourraient (également) interagir avec MEFLOQUINE :

- les médicaments utilisés pour le traitement des convulsions comme l'acide valproïque, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- les médicaments utilisés pour le traitement des infections comme la rifampicine;
- les médicaments qui peuvent causer de graves problèmes cardiaques pouvant mener au décès;
 - l'halofantrine utilisée pour le traitement du paludisme (n'est plus commercialisée au Canada);
 - le kétoconazole utilisé pour le traitement des infections fongiques;

Ne prenez pas d'halofantrine ou de kétoconazole si vous prenez MEFLOQUINE ou si vous en avez pris au cours des 15 dernières semaines.
- le tramadol (un analgésique);
- les médicaments pour traiter la dépression :
 - les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et la nortriptyline;
 - les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme le citalopram et l'escitalopram;
 - le bupropion;
- les médicaments pour le traitement des problèmes cardiaques ou de l'hypertension (tension artérielle élevée) :
 - les antiarythmiques;
 - les bêta-bloquants, comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol;
 - les bloqueurs des canaux calciques comme l'amlodipine, le diltiazem, la nifédipine et le vérapamil;
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies (antihistaminiques ou agents anti-H1, par exemple, l'astémizole, la terfénaire);
- les médicaments utilisés pour le traitement des troubles mentaux comme les phénothiazines;
- d'autres médicaments pour prévenir ou traiter le paludisme, comme la quinine, la quinidine ou la chloroquine;
- les médicaments utilisés pour le traitement du diabète;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang (anticoagulants).

Certains de ces médicaments peuvent augmenter le risque de présenter des effets secondaires graves. Votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose de vos médicaments ou vous examiner sur une base régulière afin de déceler la présence d'effets secondaires.

De plus :

- **Certains vaccins pourraient ne pas avoir d'effet s'ils sont administrés pendant un traitement par MEFLOQUINE.** Votre professionnel de la santé pourrait vous demander

d'attendre au moins 3 jours après l'injection d'un vaccin avant de commencer à prendre MEFLOQUINE.

- **MEFLOQUINE pourrait interagir avec l'alcool et accroître le risque de problèmes mentaux.** Vous devez limiter votre consommation d'alcool pendant le traitement par la méfloquine et éviter de boire de l'alcool le jour où vous prenez le comprimé de méfloquine pour la prévention du paludisme.

Comment utiliser MEFLOQUINE :

- Prenez MEFLOQUINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez MEFLOQUINE immédiatement après un repas avec au moins une tasse (8 onces) d'eau; ne prenez pas MEFLOQUINE à jeun.
- Si vous vomissez après avoir pris MEFLOQUINE, communiquez avec votre médecin pour vérifier si vous devez prendre une autre dose.
- Enfants ou personnes qui ne peuvent pas avaler les comprimés MEFLOQUINE entiers : les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité d'eau, de lait ou d'un autre liquide.

Dose habituelle :

Prévention du paludisme

- **Adultes et enfants pesant plus de 45 kg :** Prenez 1 comprimé de MEFLOQUINE **une fois par semaine** le même jour de la semaine.
- **Adultes ou enfants pesant 45 kg (99 livres) ou moins :** Votre médecin déterminera quelle dose vous convient.
- MEFLOQUINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de trois mois ou pesant moins de 5 kg.

Important :

- Prenez un comprimé une fois par semaine (le même jour de la semaine).
- Prenez la première dose de MEFLOQUINE au moins deux semaines avant de vous rendre dans une région où le paludisme est présent. Ainsi, vous pourrez voir les effets de MEFLOQUINE sur vous et sur les autres médicaments que vous prenez.
- Continuez de prendre MEFLOQUINE le même jour de la semaine pendant toute la durée de votre séjour et durant **quatre semaines après votre retour.**

Traitement du paludisme :

- Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de médicament que vous devez prendre.

Enfants :

Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle est la dose appropriée pour votre enfant selon son poids.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de [Marque nominative], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de MEFLOQUINE, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. **Ne prenez pas** deux doses (le même jour) pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MEFLOQUINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MEFLOQUINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas de tous les médicaments, MEFLOQUINE peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Voici certains des effets secondaires le plus souvent rapportés avec MEFLOQUINE pour la prévention du paludisme :

- nausées
- vomissements
- diarrhée
- douleurs abdominales
- étourdissements ou perte d'équilibre (vertige) qui, dans certains cas, peuvent persister pendant des mois après l'arrêt du traitement par MEFLOQUINE
- maux de tête
- troubles du sommeil (difficulté à dormir, mauvais rêves)

Si vous présentez l'un des effets secondaires énumérés ci-dessus ou si ces effets ne disparaissent pas, veuillez en informer votre médecin.

Voici certains des effets secondaires les plus fréquents chez les personnes qui sont traitées par la MEFLOQUINE :

- étourdissements
- douleur musculaire
- nausées
- fièvre
- maux de tête
- vomissements
- frissons
- diarrhée
- éruptions cutanées

- douleurs abdominales
- fatigue
- perte d'appétit
- bourdonnements dans les oreilles
- perte de cheveux

Chez certains patients, MEFLOQUINE peut avoir de graves conséquences sur la santé mentale ou sur le système nerveux (voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#) situé au début de ce feuillet ainsi que le [tableau des effets secondaires graves](#) ci-dessous).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Troubles du système nerveux : étourdissements, perte d'équilibre (vertiges), maux de tête et somnolent ou somnolence accrue			√
Troubles psychiatriques : troubles du sommeil (insomnie, rêves anormaux)	√		
RARE			
Agranulocytose, anémie aplasique (numération anormale des cellules sanguines) : infection fréquente avec fièvre, frissons, maux de gorge, fatigue, faiblesse, peau pale			√
Troubles cardiaques (problèmes cardiaques) : modifications sévères du rythme cardiaque, y compris battements pilonnés, rapides ou sautés, modifications de l'EKG (allongement de l'intervalle QT), bloc AV, extrasystoles, altérations transitoires de la conduction cardiaque		√	
Troubles oculaires : Troubles visuels, vision floue, douleurs aux yeux, cataractes (trouble, floue ou faible, difficulté à voir autour des lumières)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles vestibulaires (troubles de l'oreille et du labyrinthe) : bourdonnements dans une ou les deux oreilles; sons difficiles à entendre ou à comprendre (déficience auditive)			√
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée			√
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausée à l'estomac et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, langue ou de la gorge.			√
Troubles du système nerveux : évanouissement ou perte de connaissance, convulsions, tremblements incontrôlés des mains et des doigts, coordination anormale, oubli inhabituel, sensation de brûlure ou de picotement qui est généralement ressentie dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds, instabilité, faiblesse musculaire.			√
Troubles psychiatriques (problèmes mentaux graves) : anxiété, dépression, paranoïa (sentiment déraisonnable que les gens essaient de vous faire du mal ou ne vous aiment pas), hallucinations (voir des choses qui n'existent pas),			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pensées suicidaires ou de se faire du mal, sentiment d'agitation / confusion / désorientation, comportement inhabituel, changements inhabituels de votre humeur ou crises de panique.			
Pneumonie (inflammation du tissu pulmonaire) : essoufflement, toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, yeux, bouche, voies nasales ou des organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou d'enflure			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15 et 30 °C. Sensible à l'humidité. Garder dans l'emballage alvéolé jusqu'à consommation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MEFLOQUINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant <https://www.aapharma.ca/fr/>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165, Creditstone Road, Unit #1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 01 mai 2025

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

Veillez lire les renseignements destinés aux patient·e·s pour obtenir de l'information supplémentaire sur MEFLOQUINE.

MEFLOQUINE (comprimés de méfloquine) – Pour la prévention du paludisme

Vous devez prendre un médicament de prévention contre le paludisme avant votre départ, pendant votre séjour dans une région où le paludisme est présent et après votre retour. MEFLOQUINE peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

1. Graves problèmes cardiaques. Ne prenez pas l'halofantrine ou le kétoconazole conjointement avec MEFLOQUINE ou dans les 15 jours suivant la dernière dose de MEFLOQUINE. Vous pourriez souffrir de graves problèmes cardiaques potentiellement mortels. **Ne prenez pas** de quinine, quinidine ou de chloroquine avec la MEFLOQUINE. Arrêtez de prendre la méfloquine si elle fait battre votre cœur de manière irrégulière.

2. Graves problèmes mentaux. Les symptômes de problèmes mentaux graves peuvent inclure : une anxiété sévère, une dépression, un sentiment déraisonnable que les gens essaient de vous faire du mal, ne vous aiment pas, etc. (paranoïa); voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations); pensées suicidaires ou d'automutilation; sentiment d'agitation/de confusion/de désorientation; comportement inhabituel; changements inhabituels d'humeur et crises de panique.

3. Graves problèmes du système nerveux. Ne prenez pas la quinine ou la chloroquine conjointement avec MEFLOQUINE. Les symptômes de problèmes graves du système nerveux peuvent inclure: troubles visuels, vision floue, douleur oculaire; étourdissements, sensation que vous ou les choses autour de vous bougent ou tournent, perte d'équilibre (vertiges); bourdonnements dans les oreilles (acouphènes); convulsions chez les personnes qui ont déjà des crises d'épilepsie ; et l'incapacité de dormir (insomnie).

Si vous présentez l'un des symptômes énumérés ci-dessus, vous devez immédiatement obtenir des soins médicaux. Il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement par la méfloquine en raison de ces effets secondaires. Si vous cessez de prendre de la méfloquine, vous devrez prendre un autre médicament pour prévenir le paludisme. **Ces graves effets secondaires sur la santé mentale et le système nerveux peuvent survenir à tout moment pendant le traitement par MEFLOQUINE. Chez un nombre restreint de personnes, ils peuvent persister des mois, voire des années, après l'arrêt du traitement par MEFLOQUINE. Chez certaines personnes, les étourdissements, le vertige, les acouphènes et la perte d'équilibre peuvent devenir permanents.**

Révision : 01 mai 2025