

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

MEFLOQUINE

Comprimés de méfloquine

250 mg de méfloquine (sous forme de chlorhydrate de méfloquine)

ANTIPALUDIQUE

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date de préparation :
27 mai 2010

Date de révision :
20 septembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 206824

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ÉTUDES CLINIQUES	21
PARASITOLOGIE.....	22
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	27
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	31

MEFLOQUINE

Comprimés de méfloquine

250 mg de méfloquine (sous forme de chlorhydrate de méfloquine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	250 mg	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Prophylaxie

MEFLOQUINE (chlorhydrate de méfloquine) est indiqué dans le 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

MEFLOQUINE est indiqué dans le 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*.

CONTRE-INDICATIONS

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

On ne doit pas prescrire 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, une 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 et des médicaments qui sont contre-indiqués lors d'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, et 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.

Non	Question	OUI	NON
1.	Le patient a-t-il une hypersensibilité connue à la méfloquine ou à un produit apparenté (par 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.

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 MEFLOQUINE. Le professionnel de la santé pourrait devoir interrompre le traitement par MEFLOQUINE et prescrire un autre médicament pour la prévention du paludisme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- On ne doit pas prescrire MEFLOQUINE en prophylaxie aux patients souffrant de troubles psychiatriques majeurs (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- La méfloquine peut causer des réactions indésirables neuropsychiatriques. Ces réactions peuvent persister après l'interruption du traitement par la méfloquine (voir **MISES EN GARDE – Troubles neurologiques**).
- Si des symptômes psychiatriques ou neurologiques apparaissent pendant le traitement prophylactique, l'administration de la méfloquine doit être interrompue et un autre

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 exo-érythrocytaires (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 petit nombre de patients, les réactions neuropsychiatriques rapportées (p. ex. dépression, acouphènes, étourdissements, vertige ou perte d'équilibre) ont parfois persisté pendant des mois, voire des années, après l'interruption du traitement par MEFLOQUINE. Des lésions vestibulaires permanentes ont également été observées dans certains cas (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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 MEFLOQUINE 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 MEFLOQUINE devrait être retardée d'au moins 12 heures après la dernière dose de quinine ou de quinidine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

À cause du risque d'allongement potentiellement fatal de l'intervalle QTc, l'administration simultanée ou subséquente d'halofantrine (jusqu'à 15 semaines après la dernière dose de MEFLOQUINE) pour la prévention ou le traitement du paludisme est contre-indiquée. Le kétoconazole ne doit pas être administré en concomitance avec le traitement par MEFLOQUINE pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme, ni dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de MEFLOQUINE, en raison du risque de prolongation potentiellement mortel de l'intervalle QTc. Le kétoconazole augmente les concentrations plasmatiques et la demi-vie de la méfloquine lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 méfloquine.

Hématologie

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

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

Fonction hépatique

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 méfloquine. Comme avec la plupart des médicaments, les réactions d'hypersensibilité sont imprévisibles, qu'il s'agisse de légers signes cutanés ou d'anaphylaxie.

Neurologie/psychiatrie

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 méfloquine 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 méfloquine, la concentration sanguine de l'anticonvulsivant doit être surveillée et la dose doit être ajustée, au besoin (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

L'administration concomitante de méfloquine et de médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène peut accroître le risque de convulsions (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Neuropsychiatrie

La méfloquine peut causer des effets indésirables neuropsychiatriques chez les adultes et les enfants. Les symptômes neuropsychiatriques peuvent être difficiles à déceler 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 méfloquine. Ces symptômes peuvent apparaître très tôt au cours du traitement par la méfloquine; 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 méfloquine 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.

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 MEFLOQUINE. 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 petit nombre de patients, on a signalé la persistance des étourdissements ou du vertige et des troubles de l'équilibre pendant des mois, voire des années, après l'arrêt du traitement par la méfloquine. Dans certains, les lésions vestibulaires peuvent être permanentes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

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 méfloquine. Si des symptômes neurologiques apparaissent pendant un traitement prophylactique, l'administration du médicament doit être interrompue et un autre médicament doit être prescrit.

Ophtalmologie

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

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 méfloquine et son principal métabolite ne sont pas éliminés de façon importante par hémodialyse.

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

Fonction sexuelle/reproduction

Des études de reproduction chez le rat ont montré que la 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 méfloquine (base) à des hommes adultes durant 22 semaines n'a pas mis en évidence d'effets néfastes sur les spermatozoïdes humains.

Populations particulières

Femmes qui allaitent

D'après une étude portant sur quelques femmes, de faibles quantités (3-4 %) de méfloquine ont été excrétées dans le lait maternel après la prise d'une dose équivalant à 250 mg de méfloquine sous forme de base libre. La quantité de méfloquine excrétée dans le lait n'est d'aucune valeur

prophylactique pour le nourrisson. Il faut être prudent quand on prescrit la méfloquine à des mères qui allaitent.

Femmes enceintes

La méfloquine traverse la barrière placentaire. Administrée à une dose 5 à 20 fois supérieure à la dose thérapeutique chez l'humain, la méfloquine s'est révélée embryotoxique chez le lapin et tératogène chez le rat et la souris. 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 méfloquine à des fins thérapeutiques ou préventives pendant la grossesse. Comme les études réalisées chez l'humain n'ont pu exclure le risque d'effets nuisibles, la méfloquine ne 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 MEFLOQUINE 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 MEFLOQUINE 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 méfloquine.

Pédiatrie (< 18 ans)

Aucune modification pertinente liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la méfloquine. Par conséquent, la dose recommandée chez les enfants a été établie en fonction de celle recommandée chez les adultes. L'expérience avec MEFLOQUINE 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 méfloquine sur les enfants qui vivent dans une région où le paludisme à *P. falciparum* est endémique. Tous les enfants qui ont participé à ces études avaient au moins une faible parasitémie, et 18 à 40 % avaient une parasitémie significative avec ou sans symptômes légers de paludisme. À des doses uniques de 20 à 30 mg/kg, la méfloquine a provoqué, chez environ 10 à 20 % des sujets, des nausées et des vomissements, et chez environ 40 % des enfants, des étourdissements. 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.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucune modification pertinente reliée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de la méfloquine.

Les études cliniques portant sur la 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 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 méfloquine par rapport au risque d'effets indésirables de nature cardiaque lorsqu'on prescrit le médicament à des patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Race

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.

Surveillance et essais de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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 MEFLOQUINE (chlorhydrate 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 méfloquine est caractérisé par la prédominance de symptômes neuropsychiatriques.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables des médicaments et en calculer les taux approximatifs.

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

Chez les sujets ayant reçu de la méfloquine pour le traitement du paludisme, les réactions indésirables les plus souvent observées comprenaient : étourdissements, myalgie, nausées, fièvre, céphalées, vomissements, frissons, diarrhée, éruptions cutanées, douleur abdominale, fatigue, perte d'appétit et acouphènes. Les effets secondaires notés chez moins de 1 % des patients comprenaient : bradycardie, troubles émotifs, prurit, asthénie et perte des poils en phase télogène (phase de repos). Des cas de convulsions ont aussi été signalés.

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables signalées le plus souvent sont :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, selles molles ou diarrhée et douleur abdominale.

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

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

Les réactions indésirables signalées moins souvent comprennent :

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : agranulocytose, anémie aplastique.

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

Troubles oculaires : troubles visuels.

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 immunitaires : réactions d'hypersensibilité allant de bénignes réactions cutanées à l'anaphylaxie.

Épreuves de laboratoire : 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 littérature que la fréquence des réactions neuropsychiatriques graves associées à MEFLOQUINE (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 méfloquine, des réactions indésirables peuvent survenir ou persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Chez un petit nombre 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La méfloquine subit une biotransformation hépatique sous l'effet des cytochromes P450. La 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.

Inhibiteurs du CYP3A4

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

Inducteurs du CYP3A4

Dans une autre étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains (n = 7) recevant une dose unique de 500 mg de méfloquine en concomitance avec l'administration à long terme de 600 mg de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, cette administration concomitante a entraîné une réduction des concentrations plasmatiques de méfloquine (baisse de 68 % de la $SSC_{0-\infty}$ et de 19 % de la C_{max}) et de la demi-vie d'élimination (baisse de 63 % de la $t_{1/2}$).

Substrats et inhibiteurs de la glycoprotéine P

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

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicament-médicament avec MEFLOQUINE n'ont pas été étudiées en détail.

L'administration concomitante de 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 MEFLOQUINE devrait être retardée d'au moins 12 heures après la dernière dose de quinine ou de quinidine. Il faut également être prudent si d'autres médicaments qui modifient la conduction cardiaque (p. ex. antiarythmiques, bêta-bloquants, bloqueurs des canaux calciques, antihistaminiques ou inhibiteurs des récepteurs H₁ [astémizole, terfénadine], antidépresseurs tricycliques et phénothiazines) sont utilisés puisqu'ils peuvent contribuer à un allongement de l'intervalle QTc.

Des données démontrent que l'emploi d'halofantrine pendant l'administration prophylactique ou thérapeutique de MEFLOQUINE ou dans les 15 semaines qui suivent la dernière dose de MEFLOQUINE cause un allongement significatif de l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On n'a pas noté d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc lors de l'administration de méfloquine seule.

Un patient avec antécédent d'infarctus du myocarde a fait un arrêt cardiorespiratoire 5 heures après avoir pris de la méfloquine. Du propranolol et de la chloroquine avaient également été pris. Ce patient s'est parfaitement remis.

L'administration concomitante de méfloquine et de médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène (antidépresseurs, bupropion, antipsychotiques, tramadol, quinine, quinidine ou chloroquine) peut accroître le risque de convulsions.

Des patients qui utilisaient MEFLOQUINE 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 MEFLOQUINE devraient faire évaluer le taux sanguin de leur anticonvulsivant, et la dose de ce dernier devrait être ajustée en conséquence.

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

Lors de l'administration concomitante de MEFLOQUINE et de vaccins antityphoïdiques vivants oraux, la possibilité d'une atténuation de l'immunisation ne peut être écartée. La vaccination par des vaccins faits de bactéries vivantes atténuées doit donc être terminée au moins

trois jours avant l'administration de la première dose de MEFLOQUINE.

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification 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 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 MEFLOQUINE 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 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 la fréquence des effets indésirables (voir **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Traitement

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

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	¼ de comprimé par 4 kg de poids
	1 comprimé par 10-12 kg de poids	1 comprimé par 16 kg de poids
20-30 kg	2-3 comprimés	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 doses curatives totales en 2-3 doses (p. ex. 3 + 1, 3 + 2, 3 + 2 + 1 comprimés) prises à intervalles de 6-8 heures peut réduire la gravité ou la fréquence des effets indésirables (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

** L'expérience avec MEFLOQUINE 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 doses 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 exo-érythrocytaires (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 48-72 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 devrait évaluer avec soin quel antipaludique utiliser comme traitement. En ce qui concerne l'emploi de l'halofantrine, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

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

SURDOSAGE

Signes et symptômes

En cas de surdosage par MEFLOQUINE (chlorhydrate de méfloquine), les symptômes décrits à la section **EFFETS INDÉSIRABLES** peuvent être accentués.

Traitement

À la suite d'un surdosage par MEFLOQUINE, offrir 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

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

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

La méfloquine traverse la barrière placentaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes**). Les quantités de méfloquine excrétées dans le lait maternel semblent être minimales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes**).

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 méfloquine. La concentration plasmatique maximale de ce métabolite, qui était environ 50 % plus élevée que celle de la méfloquine, a été atteinte après 2 semaines. Par la suite, elle a diminué à une vitesse comparable à celle de la méfloquine. La surface sous la courbe de la concentration du principal métabolite en fonction du temps (SSC) a été de 3 à 5 fois plus importante que celle de la substance mère.

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

Élimination : Dans quelques études effectuées chez des adultes en bonne santé, la demi-vie d'élimination moyenne de la méfloquine a varié entre 2 et 4 semaines, la moyenne étant d'environ 3 semaines. La clairance totale, essentiellement hépatique, est 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

En plus de l'ingrédient actif (chlorhydrate de méfloquine), chaque comprimé MEFLOQUINE à 250 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique et silice colloïdale.

MEFLOQUINE 250 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

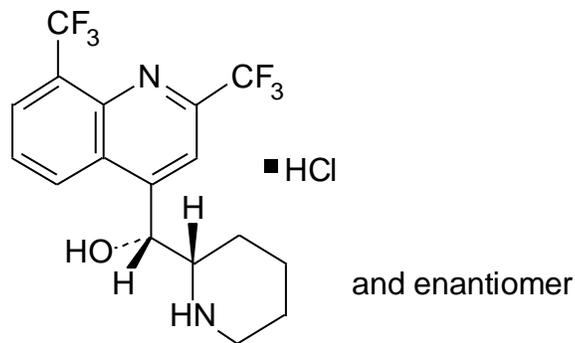
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de méfloquine

Nom chimique : DL-érythro-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

Formule développée :



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

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

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® (chlorhydrate de méfloquine). Les résultats des données d'observation sont résumés dans le tableau suivant.

Résumé des données de biodisponibilité comparative			
Méfloquine (Dose : 1 x 250 mg) Données d'observation – sujets nourris			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	MEFLOQUINE	Lariam®†	
SSC _T (µg•h/mL)	17,4 18,0 (27)	18,0 18,7 (27)	96,4 (87,0 à 106,8)
SSC _I (µg•h/mL)	73,8 86,8 (65)	65,7 75,4 (53)	102,1# (89,6 à 116,3)
C _{max} (µg/mL)	0,344 0,355 (24)	0,352 0,358 (19)	97,9 (89,7 à 106,8)
T _{max} (h)*	8,29 (42)	9,19 (102)	–
t _{1/2} (h)*	203 (73)	180 (51)	–

* Moyennes arithmétiques (CV en %).
** Basé sur la moyenne des moindres carrés.
Utilise Kel (λ) comme covariable
† Lariam®, fabriqué par Hoffmann-La Roche Ltée, a été acheté au Canada.

PARASITOLOGIE

Mode d'action

La méfloquine 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 (µg/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 (µg/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*, qui permettrait d'évaluer l'activité antipaludique de la méfloquine et des antipaludiques témoins en se basant sur l'incorporation de l'hypoxanthine-H³ (marquée au tritium) 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>DI₅₀ (µg/L)</u>
Geneva 13	120,1
Afrique de l'Est	138,0
FD-III V	127,0

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

L'activité prophylactique de la méfloquine a été importante 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 la méfloquine de prévenir le paludisme par effet exo-érythrocytaire (prophylaxie contre l'agent causal). Il a été démontré que la méfloquine, administrée par voie s.c. à raison de 300-1 000 mg/kg à des souris infectées par *P. y. nigeriensis*, était très peu active à 300 mg/kg, mais très active à 1 000 mg/kg. La méfloquine n'était pas active lorsqu'elle était administrée, à raison de 15-480 mg/kg dans de l'huile d'arachide, à des 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 méfloquine a été administrée avant l'inoculation des souris avec *P. y. yoelii* ont montré ce phénomène de persistance.

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 chimiothérapeutique de la méfloquine, à différentes doses, contre *P. berghei* chez la souris. Les souris qui ont servi à évaluer l'activité suppressive avaient reçu par voie intrapéritonéale des érythrocytes qui avaient été infectés par la souche Anka de *P. berghei*; elles ont reçu quatre doses orales, six heures avant l'infection, puis 24, 48 et 72 heures après l'infection. La DE₅₀ et la DE₉₀ de la 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 méfloquine associée à d'autres nouveaux médicaments potentiels. Les effets ont été additifs quand la méfloquine a été associée aux médicaments suivants : l'acide fluoro-5-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 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 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 chloroquine	≤5,48	1-7	0/25
	10,94	1	3/3
	10,94	3	3/6
	10,94	7	5/7
	21,9	3	2/3
	21,9	7	2/5
	≥43,75	1-7	18/19

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

L'activité de la méfloquine contre des rechutes de paludisme a été évaluée chez 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 méfloquine sur les formes exo-érythrocytaires persistantes (hypnozoïtes). La chloroquine a été administrée à des doses que l'on sait capables d'éliminer les formes érythrocytaires du parasite. Concurrément, de la méfloquine a été administrée en doses orales quotidiennes atteignant 40 mg/kg/jour pendant 7 jours. Toutes les infections sont réapparues, ce qui indique que la méfloquine n'a aucune activité significative sur les formes exo-érythrocytaires. Cependant, des doses de 10 mg de méfloquine par kg par jour pendant 7 jours ont aussi assuré la guérison chez ce modèle quand le médicament était administré en association avec la primaquine (un médicament connu pour son activité exo-érythrocytaire).

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

Études de résistance croisée

La méfloquine 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 méfloquine sont présentés au tableau 2.

TABLEAU 2

Souche	Facteur de résistance croisée*
<i>P. berghei</i> résistant à la chloroquine	20; > 91; 1,8; 2,4
<i>P. vinckei</i> résistant à la chloroquine	2
<i>P. berghei</i> résistant à la triazine	1,3; 0,8
<i>P. berghei</i> résistant 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 méfloquine a été induite chez des souris infectées par *P. berghei*. Après neuf passages hebdomadaires, une résistance 20 fois supérieure est apparue. La résistance a été induite plus rapidement qu'avec la chloroquine. En associant la méfloquine à la pyriméthamine, à la primaquine ou au sulfaphénazol, la résistance à la méfloquine a été plus lente à apparaître.

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

TOXICOLOGIE

Études de tératologie/d'embryotoxicité

Lorsqu'elle a été administrée à des souris, à des rates et à des lapines gravides, la 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.

Études de mutagenèse

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.

Cancérogénicité

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

Études de toxicité particulières

Des lésions oculaires ont été observées chez des rats ayant reçu la 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 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.

RÉFÉRENCES

1. Anon. Mefloquine for malaria. *Med Lett Drugs Ther* 1990; 3 1:13-14.
2. Anon. Mefloquine - a new antimalarial. *Drug Ther Bull* 1991; 29: 51-52.
3. Anonyme. Guidelines for malaria prevention revised to include primary role for mefloquine. *Clin Pharm* 1990; 9: 599.
4. Arthur JD, Shanks GD, Echeverria P. Mefloquine prophylaxis. *Lancet* 1990;335: 972.
5. Axmann A et coll. Long-term malaria prophylaxis with Lariam in Cambodia, 1993. *Travel Medicine International* 1994;12: 13-18.
6. Bem JL, Kerr L, Stuerchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *J Trop Med Hyg* 1992;95: 167-179.
7. Boudreau E et coll. Tolerability of prophylactic Lariam® regimens. *Trop Med Parasitol* 1993; 44: 257-265.
8. Boudreau E et coll. Mefloquine kinetics in cured and recrudescing patients with acute falciparum malaria and in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1990;48: 399-409.
9. Bradley D. Prophylaxis against malaria for travellers from the United Kingdom. *Br Med J* 1993; 306: 1247-1252.
10. Centers for Disease Control. Revised dosing regimen for malaria prophylaxis with mefloquine. *Morbidity and Mortality wkly Rep.* 14 sept. 1990: 630.
11. Chongsuphajaisiddhi T, Sabchareon A, Chantavanich P et coll. A phase-III clinical trial of mefloquine in children with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Bull OMS* 1987;65: 223-226.
12. Desjardins RE, Pamplin CL, Von Bredow J et coll. Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26: 372-379.
13. Dixon KE, Pitaktong U, Phintuyothin P. A clinical trial of mefloquine in the treatment of Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34: 435-437.
14. Edstein MD, Veenendaal JR, Hyslop R. Excretion of mefloquine in human breast milk. *Chemotherapy* 1988;34: 165-169.
15. Eléfant E et coll. Grossesse et paludisme, méfloquine. 7 ans de suivi en tératovigilance. (Pregnancy and malaria, mefloquine. 7 years of follow-up in teratological monitoring). Symposium satellite du 3^e CIPI, 6 avril 1994, Nice Acropolis.

16. Franssen G et coll. Divided-dose kinetics of mefloquine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28: 179-184.
17. Hellgren U et coll. Standard and reduced doses of mefloquine for treatment of *Plasmodium falciparum* in Tanzania: Whole blood concentrations in relation to adverse reactions, in vivo response and in vitro susceptibility. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45: 254-262.
18. Karbwang J, Bangchang KN, Supapojana A et coll. Pharmacokinetics of prophylactic mefloquine in Thai healthy volunteers. *SE Asian J Trop Med Publ Health* 1991;22: 68-71.
19. Karbwang J, White NJ. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. *Clin Pharmacokinet* 1990;19: 264-279.
20. Karbwang J, Bangchang KN, Bunnag D et coll. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mefloquine in Thai patients with acute falciparum malaria. *Bull OMS* 1991;69: 207-212.
21. Karbwang J et coll. A comparison of the pharmacokinetics of mefloquine in healthy Thai volunteers and in Thai patients with falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35: 677-680.
22. Lobel HO et coll. Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. *AJDC* 1991; 265: 361-364.
23. Lobel H, Miani M, Eng T et coll. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993;341: 848-851.
24. Looareesuwan S et coll. Studies of mefloquine bioavailability and kinetics using a stable isotope technique: a comparison of Thai patients with falciparum malaria and healthy Caucasian volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24: 37-42.
25. Luxemburger C et coll. Mefloquine in infants and young children. *Annals of Tropical Paediatrics* 1996;16: 218-286.
26. Magnussen P, Bygbjerg C. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with mefloquine alone or in combination with iv quinine at the Department of Communicable and Tropical Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen 1982-1988. *Dan Med Bull* 1990;37: 563-564.
27. Mimica I, Fry W, Schwartz DE. Multiple-dose kinetic study of mefloquine in healthy male volunteers. *Chemotherapy* 1983;29: 184-187.
28. Na Bangchang K et coll. Absorption kinetics of mefloquine in pregnant patients with chloroquine-resistant falciparum malaria. *Brit J Clin Pharmacol* 1990;29: 1149P-1150P.
29. Nosten F et coll. Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy: dose finding and pharmacokinetic study. *Brit J Clin Pharmacol* 1990;30: 79-85.

30. Nosten F et coll. Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute falciparum malaria. *Brit J Clin Pharmacol* 1991;31: 556-559.
31. Nosten F et coll. Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: A double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Infectious Diseases* 1994;169: 595-603.
32. Palmer KJ et coll. Mefloquine - A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993;45: 430-475.
33. Pennie RA et coll. Steady state pharmacokinetics of mefloquine in long-term travellers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993;87: 459-462.
34. Schwartz DE et coll. Urinary excretion of mefloquine and some of its metabolites in African volunteers at steady state. *Chemotherapy* 1987;33: 305-308.
35. Schwartz DE et coll. Single-dose kinetics of mefloquine in man / Plasma levels of the unchanged drug and one of its metabolites. *Chemotherapy* 1982;28: 70-84.
36. Schwartz D, Jauch R. Pharmacokinetics and metabolism of mefloquine. *Organisation mondiale de la santé OMS/MAL* 1982;82.979: 1-9.
37. Singhasivanon V, Chongsuphajaisiddhi T, Sabcharoen A et coll. Pharmacokinetics of mefloquine in children aged 6 to 24 months. *Eur J Drug Met Pharmacok* 1992;17: 275-279.
38. Slutsker LM et coll. Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bull OMS* 1990;68: 53-59.
39. Smithuis FM et coll. Comparison of two mefloquine regimens for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria on the northeastern Thai-Cambodian Border. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37: 1977-1981.
40. Sowumni A, Salako LA. Evaluation of the relative efficacy of various antimalarial drugs in Nigerian children under five years of age suffering from acute uncomplicated falciparum malaria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1992;86:1-8.
41. Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J et coll. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa. *The Lancet* 22 mai 1993;341: 1299-1303.
42. ter Kuile FO et coll. High-dose mefloquine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *J Infect Dis* 1992;166: 1393-1400.
43. Weinke T, Trautmann M, Held T et coll. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45(1): 86-91.

44. White NJ. Mefloquine in the prophylaxis and treatment of falciparum malaria. *Brit Med J* 1994;308: 286-287.
45. Monographie de ^{Pr}LARIAM[®] (comprimés de chlorhydrate de méfloquine) 250 mg. Hoffmann-La Roche Limitée. Numéro de contrôle 126525. Date de révision : 3 mars 2011.

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

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

MEFLOQUINE
Comprimés de méfloquine
250 mg de méfloquine (sous forme de chlorhydrate de méfloquine)

Veillez lire attentivement le présent guide avant de commencer à prendre **MEFLOQUINE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de 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**.

Cette notice à l'intention des patients est destinée uniquement aux voyageurs qui prennent **MEFLOQUINE** à titre préventif contre le paludisme. Les renseignements qu'il 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 :
 - étourdissements;
 - tête qui tourne (vertige);
 - perte d'équilibre;
 - bourdonnements dans les oreilles (acouphènes);
 - convulsions chez les personnes épileptiques;
 - incapacité de dormir (insomnie);
 - étourdissements, vertige, acouphènes et perte d'équilibre.
- **Ces graves effets secondaires sur la santé mentale et le système nerveux peuvent survenir à tout moment pendant le traitement par MEFLOQUINE. Chez un petit nombre 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 MEFLOQUINE en raison de ses effets secondaires. Si vous cessez de prendre MEFLOQUINE, vous devrez prendre un autre médicament pour prévenir le paludisme.
- Une carte de renseignements de format portefeuille est fournie à la fin de la présente notice. Découpez-la et ayez-la sur vous pendant que vous prenez MEFLOQUINE.

Les raisons d'utiliser 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.

Le mode d'action de MEFLOQUINE

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

Les ingrédients de MEFLOQUINE

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méfloquine

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique et silice colloïdale.

MEFLOQUINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

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

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 **Les ingrédients de 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 la malaria.

Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre

MEFLOQUINE. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, 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 problèmes de 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 causer du tort 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 :

- **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, veuillez communiquer 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.
- 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.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout médicament que vous prenez, y compris des vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce. Les médicaments suivants peuvent interagir avec MEFLOQUINE :

- 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.
Vous ne **devez pas** prendre d'halofantrine ou de kétoconazole si vous prenez MEFLOQUINE ou si vous en avez pris au cours des 15 dernières semaines;
- d'autres médicaments pour prévenir ou traiter le paludisme, comme la quinine, la quinidine ou la chloroquine. Vous ne **devez pas** prendre la quinine ou la chloroquine conjointement avec MEFLOQUINE. Vous pourriez être exposé à un plus grand risque de convulsions ou de graves problèmes cardiaques;
- les médicaments pour le traitement des problèmes cardiaques ou de l'hypertension (tension artérielle élevée) :
 - antiarythmiques;
 - bêta-bloquants, comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol;
 - bloqueurs des canaux calciques comme l'amlodipine, le diltiazem, la nifédipine et le vérapamil;
- les médicaments utilisés pour le traitement des allergies (antihistaminiques ou inhibiteurs des récepteurs H₁);
- les médicaments pour traiter la dépression :
 - antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et la nortriptyline;
 - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme le citalopram et l'escitalopram;
 - bupropion;
- les médicaments utilisés pour le traitement des troubles mentaux comme les phénothiazines;
- le tramadol (un analgésique);

- 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 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 prendre MEFLOQUINE

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.**
- 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.

- Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle est la dose appropriée pour votre enfant selon son poids.
- Prenez MEFLOQUINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Traitement du paludisme

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

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop de **MEFLOQUINE**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de MEFLOQUINE, prenez-la dès que possible. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. **Ne prenez pas** deux doses (le même jour) pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de MEFLOQUINE?

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires possibles de MEFLOQUINE. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** situé au début de la présente notice.

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;
- douleur abdominale;
- 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 MEFLOQUINE :

- étourdissements;
- douleur musculaire;

- nausées;
- fièvre;
- maux de tête;
- vomissements;
- frissons;
- diarrhée;
- éruption cutanée;
- douleur abdominale;
- fatigue;
- perte d'appétit;
- bourdonnements dans les oreilles.

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 cette notice ainsi que le tableau des effets secondaires graves ci-dessous**).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<p>Fréquence : inconnue (la fréquence de ces effets secondaires ne peut être estimée à partir des données disponibles) :</p> <p>Effet : Graves problèmes mentaux :</p> <p>Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anxiété grave • dépression • impression irrationnelle que les gens tentent de vous blesser, qu'ils ne vous aiment pas, etc. (paranoïa) • perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations) • pensées suicidaires ou volonté de vous faire du mal • agitation • confusion • désorientation • comportement inhabituel • changements inhabituels de l'humeur • crises de panique 			√
<p>Fréquence : inconnue</p> <p>Effet : Changements du système nerveux</p> <p>Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • étourdissements • tête qui tourne • bourdonnements dans les oreilles • perte d'équilibre 			√

<ul style="list-style-type: none"> • crises convulsives (convulsions) 			
Fréquence : inconnue Effet : Problèmes cardiaques Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • battements cardiaques anormaux, intenses, rapides ou irréguliers (palpitations) 			√
Fréquence : inconnue Effet : Inflammation des poumons (pneumonite) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre • frissons • toux • essoufflement • douleurs à la poitrine 			√
Fréquence : inconnue Effet : Graves problèmes de foie : Symptômes : jaunisse <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement de la peau ou du blanc des yeux • urine foncée • selles pâles • démangeaisons généralisées 			√
Fréquence : inconnue Problèmes nerveux (neuropathie) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • fourmillements ou picotements dans la région touchée du corps • engourdissement et perte de la capacité à ressentir la douleur ou les changements de température, surtout dans les pieds • sensation de brûlure ou de douleur vive, généralement dans les pieds • perte d'équilibre ou de coordination • douleur au léger toucher • faiblesse ou paralysie musculaire 			√
Fréquence : inconnue Effet : Grave trouble de la peau (syndrome de Stevens-Johnson) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • douleur cutanée • éruption cutanée rouge ou mauve • cloques sur la peau et les muqueuses de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales • peau qui pèle 			√
Fréquence : inconnue Effet : Réactions allergiques : Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • difficulté à respirer • enflure du visage, de la langue ou de la gorge 			√

- | | | | |
|---|--|--|--|
| • démangeaisons et grave éruption cutanée | | | |
|---|--|--|--|

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitez le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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.

Conservation :

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur MEFLOQUINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- On peut se procurer la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, et contenant la présente notice en visitant le [site Web de Santé Canada](#); ou en communiquant avec le promoteur, AA Pharma Inc., au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc.

Dernière révision : 20 septembre 2017

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

Veillez lire les renseignements à l'intention du patient pour obtenir de l'information supplémentaire sur MEFLOQUINE.

MEFLOQUINE (chlorhydrate de méfloquine) en comprimés – 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** la quinine ou la quinidine conjointement avec MEFLOQUINE. Cessez de prendre MEFLOQUINE si votre cœur bat de façon irrégulière.

2. Graves problèmes mentaux. Voici certains des symptômes associés à de graves problèmes mentaux : anxiété grave; dépression; impression irrationnelle que les gens tentent de vous blesser, qu'ils ne vous aiment pas, etc. (paranoïa); perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations); pensées suicidaires ou volonté de vous faire du mal; agitation/confusion/désorientation; comportement inhabituel; changements inhabituels de l'humeur et crises de panique.

3. Graves problèmes du système nerveux. Vous ne devez pas prendre la quinine ou la chloroquine conjointement avec MEFLOQUINE. Vous pourriez être exposé à un plus grand risque de convulsions. Voici certains des symptômes associés à de graves problèmes du système nerveux : étourdissements; tête qui tourne (vertige); perte d'équilibre, bourdonnements dans les oreilles, convulsions chez les personnes épileptiques et incapacité de dormir.

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 MEFLOQUINE en raison de ses effets secondaires. Si vous cessez de prendre MEFLOQUINE, vous devrez prendre un autre médicament pour prévenir le paludisme. **Ces effets secondaires graves touchant l'état mental et le système nerveux peuvent survenir à tout moment pendant la prise de MEFLOQUINE. Chez un petit nombre de personnes, ils peuvent persister des mois ou 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 : 20 septembre 2017