

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

### NIVAQUINE 300 mg, comprimé pelliculé Sulfate de chloroquine

#### DÉNOMINATION

NIVAQUINE 300 mg, comprimé pelliculé.

#### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de chloroquine monohydraté.....408,00 mg  
(quantité équivalente à chloroquine base..... 300,00 mg)

*Excipients : Noyau : amidon de blé, sucre pulvérisé amylicé (saccharose pulvérulent additionné d'amidon), silice hydratée, gélatine, stéarate de magnésium. Enrobage : méthylhydroxypropylcellulose, polyoxyéthylène glycol 20000*  
Pour un comprimé pelliculé de 518 mg.

#### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

#### DONNEES CLINIQUES

##### Indications thérapeutiques

Traitement curatif et préventif du paludisme.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances

##### Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Afin d'éviter les nausées et vomissements, administrer la chloroquine après les repas

Afin de prévenir la survenue de troubles du sommeil qui peuvent être liés au traitement, il est préférable d'absorber le médicament après le repas du matin ou du midi.

Nivaquine 300 mg est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

1 comprimé contient 300 mg de chloroquine base.

##### Traitement curatif :

1<sup>er</sup> jour : 2 comprimés à 300 mg en 1 prise, puis 1 comprimé à 300 mg 6 heures plus tard.

2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours : 1 comprimé à 300 mg à heure fixe.

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, il faut suspecter une résistance du *Plasmodium* à la chloroquine et envisager rapidement un autre traitement antipaludique.

##### Traitement prophylactique du paludisme dans les zones d'endémie sans chloroquinorésistance :

Il est conseillé de débiter le traitement une semaine avant le départ en prenant 1 comprimé à 300 mg 2 fois dans la semaine à jours fixes (par exemple le lundi et le jeudi) pendant toute

la durée du risque d'impaludation et pendant 4 semaines après le retour de la zone d'endémie en conservant le même rythme d'administration.

**Remarque** : si la prise quotidienne de proguanil est préconisée en association à la chloroquine, le schéma associant la chloroquine 100 mg, également en prise quotidienne, doit être recommandé pour une meilleure observance de la chimioprophylaxie (zone de chloroquino-résistance).

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité à la chloroquine, à ses dérivés ou à l'un des constituants.
- Rétinopathie (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique).
- Enfant de moins de 12 ans (en raison de l'inadaptation du dosage unitaire de 300 mg).
- En raison de la présence d'amidon de blé (gluten) comme excipient, ce médicament est contre-indiqué chez les sujets atteints de maladie coeliaque.

### **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise de chloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.

Chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive, la prise de chloroquine peut favoriser la survenue d'une atteinte hépatique et ce de façon dose-dépendante (voir rubrique : Effets indésirables).

Chez les sujets atteints de psoriasis, l'administration de chloroquine peut entraîner une aggravation des lésions.

Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées de chloroquine, une rétinopathie peut survenir. Afin de dépister les complications rétiniennes liées à l'utilisation de la chloroquine, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé. Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque oeil séparément. En cours de traitement, les modalités et la fréquence de la surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :

- La dose quotidienne prescrite : les doses de chloroquine inférieures à 4 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque.
- La durée du traitement : aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.
- La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

Chez les patients ayant une acuité visuelle normale, traités par les doses de chloroquine considérées comme les doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).

Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

### **Précautions particulières d'emploi**

La chloroquine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale (prévoir une adaptation de la posologie).

La chloroquine sera utilisée avec prudence en cas d'épilepsie.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

#### **Association nécessitant une précaution d'emploi :**

+ **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon** : sels (carbonates, citrates, gluconates, magaldrates, phosphates, sulfates, silicates), oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium.

Diminution de l'absorption digestive de la chloroquine.

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la chloroquine (plus de 2 heures si possible).

+ **Ciclosporine** : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.

#### **Association à prendre en compte**

+ **Cimétidine** : ralentissement de l'élimination de la chloroquine et risque de surdosage.

+ **Médicaments abaissant le seuil épileptogène** : l'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse :**

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'a pas révélé d'effet malformatif ou foetotoxique de la chloroquine.

En conséquence, la chloroquine peut être prescrite pendant la grossesse.

#### **Allaitement :**

La chloroquine est excrétée dans le lait maternel (2,2 à 4,2 % de la dose administrée).

L'allaitement est possible en cas de traitement prophylactique et curatif du paludisme.

Il n'existe pas de données pertinentes évaluant la tolérance chez l'enfant allaité au cours d'un traitement par la chloroquine au long cours.

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

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sera attirée sur le risque de troubles visuels transitoires (vision floue, troubles de l'accommodation) pouvant apparaître lors de traitement par chloroquine.

### **Effets indésirables**

#### Troubles digestifs :

Fréquemment : possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements (cédant généralement lors de la poursuite du traitement), diarrhées.

#### Atteintes hépatiques :

Très rarement : élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (voir rubrique : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

#### Atteintes hématologiques :

Exceptionnellement : modifications de la formule sanguine à type de neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

#### Atteintes psychiatriques :

Rarement, troubles psychiatriques : agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination.

Exceptionnellement : épisodes psychotiques.

#### Atteintes du système nerveux :

Très rarement : convulsions.

Fréquemment : céphalées et étourdissements.

Rarement et aux doses élevées : neuropathies (polynévrites).

#### Atteintes visuelles :

Fréquemment : troubles de l'accommodation, vision floue.

Rarement et lors de traitement prolongé : opacités cornéennes (régressant à l'arrêt du traitement).

Exceptionnellement : rétinopathie. A ce jour, d'exceptionnels cas de rétinopathies, liées à l'accumulation de chloroquine et pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, ont été décrits chez des patients présentant une pathologie rhumatologique ou dermatologique et recevant un traitement au long cours et à doses élevées de chloroquine (plus de 4 mg/kg/jour).

#### Atteintes auditives :

Très rarement : acouphènes, surdité.

#### Atteintes de la peau et des annexes :

Fréquemment : réactions allergiques ou anaphylactoïdes (urticaire, oedème de Quincke), éruption cutanée, prurit.

Rarement : troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses) ; exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement), alopecie.

Exceptionnellement : dermite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité.

#### Atteintes musculaires :

Rarement et aux doses élevées : myopathie.

Atteintes cardiovasculaires :

Exceptionnellement : des cardiomyopathies ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique. Troubles du rythme aux doses élevées (voir rubrique : Surdosage)

**Surdosage**

**Dose dangereuse :**

**Adulte** : à partir de 2 g de chloroquine en une prise (soit plus de 6 comprimés en une prise).

**Enfant** : à partir de 25 mg/kg de chloroquine en une prise, soit pour un poids corporel de :

- pour un enfant de 10 kg : à partir de 1 comprimé ;
- pour un enfant de 20 kg : à partir de 2 comprimés ;
- pour un enfant de 30 kg : à partir de 3 comprimés ;
- pour un enfant de 40 kg : à partir de 4 comprimés.

La chloroquine est absorbée rapidement. Elle est hautement toxique lors de surdosages, particulièrement chez les enfants.

Symptômes de surdosage en chloroquine :

céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardio-vasculaires, signes ECG (aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS) ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement.

Une hypokaliémie peut avoir lieu, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque.

Conduite à tenir :

Toute suspicion d'intoxication par la chloroquine impose l'hospitalisation. Quelque soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par la chloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage peut être posée. En cas d'intoxication grave (dose supposée ingérée  $\geq$  4 g ou hypotension et/ou signes ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé :

Adrénaline : 0,25  $\mu$ g/kg/min.

Intubation, ventilation assistée.

Diazépam : 2 mg/kg en 30 minutes puis 2 à 4 mg/kg/24 heures.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination rapide de la chloroquine en cas d'intoxication (la clairance de dialyse représente 15 % de la clairance totale).

L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguino-transfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage à la chloroquine.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPALUDIQUE

Code ATC : P01BA01

(P : parasitologie).

La chloroquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle exerce une action essentiellement schizontocide sur les formes érythrocytaires des *Plasmodium*.

Il existe des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines en Asie du Sud-Est, au nord de l'Amérique du Sud et en Afrique. Des cas de résistance de paludisme à *Plasmodium vivax* ont été observés chez des sujets traités par chloroquine en Papouasie-Nouvelle-Guinée, ainsi qu'en Indonésie (Irian Jaya), au Myanmar et à Vanuatu.

La chloroquine est inactive sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium*.

A des posologies relativement fortes et prolongées, la chloroquine a une activité dans les maladies du collagène.

### Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption :

L'absorption est rapide et intense. Les concentrations maximales sont obtenues entre la 2<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure suivant l'administration.

La prise de nourriture facilite l'absorption de la chloroquine et augmente sa biodisponibilité.

#### Distribution :

La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme. Elle se fixe dans les tissus contenant de la mélanine (peau, rétine) et dans les globules rouges. Sa concentration augmente dans les érythrocytes parasités. La chloroquine se fixe à 50 % aux protéines plasmatiques (albumine, a1-acide glycoprotéine, gammaglobulines).

#### Métabolisme :

Le métabolite principal est la déséthylchloroquine, dont la concentration maximale est environ 30 % de celle de la chloroquine, qui a sensiblement le même profil de distribution et une fixation tissulaire analogue. Son activité in vitro est semblable à celle de la chloroquine. La demi-vie d'élimination est de 10 à 30 jours.

#### Excrétion :

L'excrétion est essentiellement urinaire puisque 50 à 60 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines, dont environ 70 % sous forme inchangée, 25 % sous forme de déséthylchloroquine et 5 % sous forme d'autres métabolites. Cette élimination urinaire est très lente.

## PRESENTATION, NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

330 816.4 : 4 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium) – Non Remb. Séc. Soc

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

*Liste II.*

**EXPLOITANT**

sanofi-aventis france

1-13, boulevard Romain-Rolland - 75014 PARIS

Tél. : 01 57 63 23 23

Information médicale et pharmacovigilance : N° vert : 0 800 394 000 - Fax : 01 57 62 06 62

**DATE DE REVISION**

Juin 2006 / V1