

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 04/09/2006

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PALUDRINE 100 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de proguanil 100 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement prophylactique du paludisme le plus souvent en association à la chloroquine, notamment en zone de chimiorésistance:

- Pays du groupe II.
- Pays du groupe III, en cas de contre indication ou de mauvaise tolérance aux autres anti-paludiques recommandés (méfloquine, doxycycline).

Le classement des pays tropicaux au sein de ces groupes est mis à jour régulièrement. Se renseigner auprès des services de conseils aux voyageurs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Le traitement doit être débuté la veille du départ et poursuivi chaque jour pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivantes.

Adulte et enfant de plus de 12 ans (incluant le sujet âgé):

2 comprimés (200 mg) par jour.

Enfant entre 1 et 12 ans:

La posologie habituelle est de 3,0 mg/kg par jour, en arrondissant au demi comprimé supérieur.

Poids corporel	entre 9 et 16,5 kg (1 à 4 ans):	½ cp/jour ou 50 mg/jour
	entre 17 et 33 kg (5 à 8 ans):	1 cp/jour ou 100 mg/jour
	entre 33,5 et 45 kg (9 à 12 ans):	1 cp ½/jour ou 150 mg/jour

Insuffisant rénal:

Chez les patients insuffisants rénaux (dialysés ou non), la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Posologie
> 60	200 mg/jour
60-20	100 mg/jour
19-10	50 mg tous les 2 jours
< 10	50 mg/semaine

4.3. Contre-indications

Sans objet.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales:

Il existe une possibilité de résistance au proguanil des *Plasmodium*.

La chimioprophylaxie ne dispense pas des mesures de précaution contre les piqûres de moustiques:

- Après le coucher du soleil, port de vêtements amples couvrant la plus grande surface corporelle possible, serrés au col, poignets et chevilles, et application de produits répulsifs sur les surfaces exposées.
- Utilisation d'une moustiquaire et d'insecticide.

Précautions d'emploi

Le proguanil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (quelques rares cas de troubles hématologiques à type d'anémie mégaloblastique et de thrombopénie ont été observés). Une adaptation posologique doit être envisagée ([voir rubrique 4.2](#)).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, dialysés ou non, la plus grande prudence s'impose et la balance bénéfice/risque doit être soigneusement évaluée.

L'intérêt d'une prophylaxie du paludisme chez les sujets partiellement immunisés vivant en permanence en zone d'endémie est discutable. Elle peut, cependant, être utile chez les sujets à risque (femme enceinte primigeste par exemple).

Dans les zones où une résistance des *Plasmodium* aux antipaludiques est connue ou soupçonnée, il est important de demander conseil auprès d'un service médical spécialisé quant au traitement prophylactique approprié.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Anticoagulants oraux: augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse augmente les risques liés au paludisme. Le proguanil a été largement utilisé pendant plus de 40 ans et aucune relation causale entre son utilisation et un effet indésirable chez la mère ou le fœtus n'a jamais été établie.

En conséquence, le proguanil peut être pris au cours de la grossesse.

Allaitement

Bien que le proguanil soit retrouvé dans le lait maternel, sa quantité est insuffisante pour assurer une protection du nourrisson. Une chimioprophylaxie spécifique est donc nécessaire chez l'enfant nourri au sein.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux:

Fréquemment: possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée et diarrhée (cédant généralement, lors de la poursuite du traitement), aphtes, stomatite.

Troubles hépatiques:

Très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite souvent associés à des manifestations d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie..).

Atteintes de la peau et des annexes:

Fréquemment: réactions cutanées allergiques, vascularite.

Dépigmentation ou perte de cheveux.

Atteintes générales:

Très rares cas de fièvre.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, les effets suivants ont été rapportés: hématurie, irritation réno-urinaire, gêne épigastrique et vomissements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique: le traitement sera symptomatique.

Ni le proguanil, ni ses métabolites ne sont dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIPALUDIQUE**

Code ATC: **P01BA01**

(P: parasitologie)

Le proguanil est inactif par lui-même et agit par l'intermédiaire de son métabolite hépatique le cycloguanil. Son mécanisme d'action est lié à son effet inhibiteur sur la dihydrofolate réductase. Ceci a pour effet expérimental d'empêcher l'accomplissement du cycle schizogonique des plasmodies agissant à la fois sur les schizontes exoérythrocytaires primaires et sur les schizontes érythrocytaires.

Paludrine est efficace sur les formes tissulaires hépatiques de *Plasmodium falciparum*, indépendamment de la sensibilité ou de la résistance de la souche au niveau érythrocytaire; son utilisation est donc recommandée dans les zones de résistance de *Plasmodium falciparum* à d'autres médicaments antipaludiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Rapide avec un pic à 3-4 heures. Le pic du métabolite actif (cycloguanil) est atteint un peu plus tard (5 heures).

Demi vie:

Pour le proguanil elle est $14 \pm 2,6$ heures. Pour le cycloguanil de l'ordre de 19 heures.

L'accumulation en prises répétées est donc limitée, l'équilibre s'établissant en 3 jours environ.

Métabolisme:

La transformation du proguanil en cycloguanil est liée à l'activité du cytochrome P450 2C (responsable également du métabolisme de la méthénytoïne). Il existe une variabilité génétique avec des "métaboliseurs lents" (réduction de la transformation de proguanil en cycloguanil): ceux-ci ne dépassent pas 6 à 10 % de la population européenne, mais peuvent atteindre 35 % au Kenya et 20 % dans le sud-est asiatique.

Elimination:

L'élimination se fait à la fois dans les fèces et principalement dans les urines.

En cas d'omission d'une prise journalière, les taux sanguins chutent rapidement mais la disparition totale du produit ne se fait qu'après 3 à 5 jours d'arrêt de traitement.

En cas d'omission d'une prise journalière, les taux sanguins chutent rapidement mais la disparition totale du produit ne se fait qu'après 5 à 3 jours d'arrêt de traitement.

Les données de pharmacocinétique pour une posologie de 3 mg/kg chez l'enfant de moins de 15 kg sont incomplètes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, carbonate de calcium, gélatine, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

1000 comprimés en boîte (Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ASTRAZENECA

1, place Renault

92844 Rueil Malmaison Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

· 332 098-1: 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

· 332 099-8: 1000 comprimés en boîte (Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.