Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS

Visiter [medicaments.gouv.fr]

Accueil | Glossaire | Aide

Dernière mise à jour le 24/04/2015

Fiche info | Résumé des caractéristiques du produit | Notice

SOMMAIRE

Dénomination
Composition
Forme pharma.
Clinique
- Indic. thérapeutiques
- Posologie
- Contre-indications
- Mise en garde
- Interactions
- Grossesse, allait.
- Conduite véhicules
- Effets indésirables
- Surdosage

Pharmacologie
- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Sécurité préclinique

Pharmaceutique
- Liste excipients
- Incompatibilités
- Durée conservation
- Conservation
- Emballage
- Utilisation/manipulation

Titulaire AMM
Présentations
Autorisation, renouv.
Date de révision
Dosimétrie
Préparation radiopharma.

NOPALU, gélule - Résumé des caractéristiques du produit

ANSM - Mis à jour le : 19/03/2010

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOPALU, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de proguanil ..... 200,00 mg
Sulfate de chloroquine ..... 136,00 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule bleue et blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chimioprophylaxie du paludisme chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où l'association de la chloroquine et du proguanil est recommandée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Nopalu, gélule est une association permettant l'administration quotidienne de chloroquine et de proguanil dans une seule gélule.

Voie orale.

Réservé à la chimioprophylaxie du paludisme chez les adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg.

Le traitement sera débuté au moins 24 heures avant le départ et poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation puis pendant les 4 semaines suivantes.

La posologie est de 1 gélule à absorber chaque jour à heure fixe de préférence avec de l'eau et à la fin du repas.

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

Sujets âgés:

Il n'y a pas lieu de prévoir un ajustement de la posologie.

Insuffisants rénaux et dialysés:

Nopalu, gélule est contre-indiquée chez les sujets dialysés ou atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.

Cette association fixe, ne permet pas d'adapter la posologie chez ces sujets.

Insuffisants hépatiques:

Nopalu, gélule doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique.

4.3. Contre-indications

Le dosage de chacun des principes actifs de Nopalu, gélule n'est pas adapté:

- aux enfants de moins de 15 ans et aux adultes ou adolescents pesant moins de 50 kg,
- aux insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ou sujets dialysés.

Nopalu, gélule est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants de Nopalu, gélule ou aux amino-4-quinoléines.

En raison de la présence de chloroquine Nopalu , gélule est contre-indiquée chez les sujets atteints de rétinopathie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison de l'évolution des résistances de certaines espèces de Plasmodium aux médicaments antipaludiques, un avis médical est important afin de préciser le type de chimioprophylaxie adaptée.

La chimioprophylaxie ne dispense pas des mesures de précaution contre les piqûres de moustiques (ex: moustiquaires, répulsifs...).

Nopalu, gélule doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique.

Nopalu, gélule sera utilisé avec précaution en cas d'épilepsie (voir rubrique 4.5).

Déficit en glucose- 6- phosphate déshydrogénase (G6PD): des cas isolés d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés chez des patients déficitaires recevant de la chloroquine. En conséquence, ce médicament sera utilisé avec précaution chez les patients

présentant un déficit majeur en G6PD.

En raison de la présence de chloroquine, la prise de Nopalu, gélule peut déclencher la survenue d'une crise chez un sujet atteint de porphyrie aiguë hépatique ou favoriser une poussée chez un sujet atteint de psoriasis.

Toxicité oculaire de la chloroquine: le risque de toxicité rétinienne est faible aux doses recommandées pour la chimioprophylaxie du paludisme chez le voyageur. En conséquence, chez les patients présentant un trouble ou une anomalie ophtalmologique préexistant ou tout autre facteur de risque (ex: insuffisance rénale chronique ou âge supérieur à 65 ans) une surveillance ophtalmologique avec questionnaire et évaluation de l'acuité visuelle sera réalisée régulièrement. En l'absence de facteurs de risque, une surveillance ophtalmologique n'apparaît pas nécessaire plus d'une fois par an.

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 4.8).

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

INTERACTIONS LIEES A LA CHLOROQUINE

+ Médicaments abaissant le seul 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.

Associations faisant l'objet de précautions 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.

Associations à prendre en compte

+ Cimétidine:

Ralentissement de l'élimination de la chloroquine et risque de surdosage.

Vaccin antirabique:

Certaines données ont mis en évidence une diminution de la réponse en anticorps lors de l'injection du vaccin antirabique HDCV (Human Diploid Cell Vaccine) par voie intradermique chez des sujets traités simultanément par chloroquine. Par conséquent, il convient d'éviter la voie intradermique, lors d'une vaccination antirabique chez un patient traité par la chloroquine. De plus, lorsqu'une chimioprophylaxie antipaludique par Nopalu, gélule est envisagée, il y a lieu de prévoir que le schéma complet de vaccination antirabique en préexposition, et ceci en particulier avec le vaccin HDCV, soit achevé avant la mise en route de la chimioprophylaxie antipaludique. En cas d'impossibilité, il convient d'éviter la vaccination intradermique par HDCV et d'utiliser les schémas de vaccination antirabique prévus par voie intramusculaire afin de favoriser une immunisation optimale.

INTERACTION LIEE AU PROGUANIL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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

L'infestation par un Plasmodium pendant la grossesse peut avoir des conséquences sur le pronostic vital maternel et fœtal.

L'association proguanil-chloroquine est largement utilisée depuis de nombreuses années. L'analyse des grossesses exposées ne met pas en évidence de relation causale entre son utilisation et la survenue d'un effet tératogène.

Quelques cas d'anomalies (en particulier oculaires et cochléaires) ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de chloroquine pendant la grossesse. Aux doses préconisées en traitement prophylactique, aucun incident de ce type n'a été signalé.

En conséquence, l'association chloroquine-proguanil aux doses prophylactiques peut être administrée pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le proguanil et la chloroquine passent dans le lait maternel. Lors de l'administration aux doses prophylactiques ce passage ne présente pas de risque de toxicité pour le nourrisson.

Par ailleurs, les quantités de chloroquine retrouvées (environ 2,2 à 4,2 pour cent de la dose administrée) sont insuffisantes pour assurer une chimioprophylaxie du nourrisson.

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

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

4.8. Effets indésirables

Avec l'association de chloroquine et de proguanil, les effets indésirables suivants ont été signalés:

Atteintes de la peau et annexes:

Fréquemment: réaction allergique (urticaire, œdème angioneurotique), éruption, prurit.

Exceptionnellement: dermatite exfoliative pouvant être généralisée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles gastro-intestinaux:

Fréquemment: possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant anorexie et perte de poids (cédant généralement lors de la poursuite du traitement).

Effets spécifiques à la chloroquine:

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).

Exceptionnellement: épisodes psychotiques.

Atteintes du système nerveux:

Rarement: convulsions.

Fréquemment: céphalées et étourdissements.

Atteintes visuelles:

Fréquemment: troubles de l'accommodation, vision trouble.

Rarement: opacités cornéennes (régressant à l'arrêt du traitement).

Exceptionnellement: rétinopathie. A ce jour, des cas de rétinopathie pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula ont rarement 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).

Troubles gastro-intestinaux:

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

Troubles hépatiques:

Très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (voir rubrique 4.4).

Atteintes auditives:

Exceptionnellement: acouphènes, surdité.

Atteintes de la peau et des annexes:

Fréquemment: réaction anaphylactique ou anaphylactoïde (à type d'urticaire, œdème angioneurotique, éruption, prurit).

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

Exceptionnellement: dermatite exfoliative pouvant être généralisée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité.

Atteintes neuromusculaires:

Rarement: neuromyopathie ou myopathie.

Atteintes cardiovasculaires:

Avec des spécialités à base de chloroquine monocomposant (ne correspondant pas à cette association fixe), des cardiomyopathies ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints de maladie systémique.

Effets spécifiques au proguanil:

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 associées à des manifestations d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie…).

Atteintes de la peau et des annexes:

Fréquemment: réaction allergique (urticaire, œdème angioneurotique), éruption, prurit, vascularite

Dépigmentation ou perte des cheveux.

Exceptionnellement: dermatite exfoliative pouvant être généralisée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Atteinte générale:

Très rares cas de fièvre.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de donnée concernant un surdosage simultané aux 2 principes actifs.

La toxicité liée au surdosage sera déterminée en fonction de la chloroquine.

Dose dangereuse de surdosage en chloroquine:

Adulte: à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 20 gélules en 1 prise).

Enfant: à partir de 25 mg/kg de chloroquine en 1 prise, soit pour un poids corporel de:

- pour un enfant de 10 kg: à partir de 2 gélules,
- pour un enfant de 20 kg: à partir de 5 gélules,
- pour un enfant de 30 kg: à partir de 7 gélules,
- pour un enfant de 40 kg: à partir de 10 gélules.

La chloroquine est résorbée 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 pronostic 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.

Symptômes de surdosage en proguanil:

Les effets suivants ont été signalés: hématurie, irritation réno-urinaire, gêne épigastrique, diarrhée et vomissements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du proguanil.

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 pré-hospitalière 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 ≥ 4 g ou hypotension et/ou signes ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé:

· Adrénaline: 0.25 µ g/kg/min.

· Intubation, ventilation assistée.

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

En outre, la chloroquine est excrétée très lentement et, par conséquent, la surveillance doit être prolongée plusieurs jours.

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).

Ni le proguanil, ni ses métabolites ne sont dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIPALUDEENS**, Code ATC: **P01BB51**

(**P: parasitologie**).

Le mode d'action de la chloroquine (amino-4-quinoléine) est incomplètement élucidé. La chloroquine se lierait à la ferriprotoporphyrine IX pour produire un complexe toxique pour le parasite. La capacité de la chloroquine à se concentrer dans les hématies parasitées rendrait compte de son efficacité particulière pour les stades érythrocytaires du développement du parasite.

Le proguanil est principalement actif 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 une activité schizonticide observée *in-vitro* sur les différents stades du parasite (stades pré-erythrocytaire et intra-érythrocytaire).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'une dose unique la biodisponibilité de chacun des composants de l'association est comparable à celle de ses composants administrés en association libre aux mêmes doses.

CHLOROQUINE

Absorption

Rapide avec un pic initial entre 1 et 6 heures.

Distribution

La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme, en particulier dans les hématies.

Demi-vie

Demi-vie d'élimination prolongée de 10 à 60 jours.

Il y a donc accumulation progressive de la substance active jusqu'à la concentration d'équilibre, qui n'est atteinte qu'en plusieurs semaines.

Liaison protéique

Fixation (50 %) aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Il existe un métabolite actif, la déséthylchloroquine, dont la concentration sanguine est égale à 30 % de celle de la chloroquine.

Elimination

Elle est principalement urinaire puisque 50 à 60 pour cent de la dose administrée sont excrétés dans l'urine dont environ 70 pour cent sous forme inchangée, 25 pour cent sous forme de déséthylchloroquine et 5 pour cent sous forme d'autres métabolites.

Cette élimination urinaire est très lente.

PROGUANIL

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 de 14 ± 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 P4502C19.

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.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité chronique de la chloroquine est lié à son accumulation dans les tissus et en particulier ceux contenant de la mélanine. Une rétinopathie et une accumulation dans les tissus oculaires ont été observées respectivement chez le lapin et chez le chien. Des doses élevées de chloroquine ont un faible effet tératogène chez le rat mais sont sans effet chez le lapin.

In vitro, il a été mis en évidence un effet clastogène minime de la chloroquine. Ces résultats ne semblent pas être prédictifs d'un potentiel génotoxique.

Les doses de proguanil utilisées lors des essais de toxicité aiguë ou chronique sont bien tolérées. Il n'y a pas été mis en évidence de potentiel tératogène ni mutagène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu patente V (E131).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 gélules en flacon (PE) fermé par un bouchon à bague auto-jointante de type SNAP-CAP (PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES
TSA 30004
45404 FLEURY LES AUBRAIS Cedex

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

· 358 470-5: 14 gélules en flacon (PE).

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.

Retour en haut de la page