



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.

SAVARINE, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit

ANSM - Mis à jour le : 09/04/2015

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SAVARINE, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de proguanil 200,00 mg
Phosphate de chloroquine 161,20 mg
Quantité correspondant à chloroquine base 100,00 mg

Pour un comprimé pelliculé de 630,00 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

Savarine est une association permettant l'administration quotidienne de chloroquine et de proguanil dans un seul comprimé. 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 comprimé 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 le comprimé 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: Savarine est contre-indiquée chez les sujets dialysés ou atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Savarine ne permet pas d'adapter la posologie chez ces sujets.

Insuffisants hépatiques: Savarine doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique.

4.3. Contre-indications

Le dosage des principes actifs de Savarine 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.

Savarine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants de ce médicament ou aux amino-4-quinoléines.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales:

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...).

Savarine doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique.

Savarine sera utilisé avec précaution en cas d'épilepsie (voir rubrique 4.5).

Déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD): des cas isolés d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés chez des patients déficitaires recevant de la chloroquine. En conséquence, Savarine sera utilisée avec précaution chez les patients présentant un déficit majeur en G6PD.

En raison de la présence de chloroquine, la prise de Savarine 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).

La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Il a été rapporté des cas d'hypoglycémie sévère sous chloroquine, notamment des cas de perte de connaissance ou des mises en jeu du pronostic vital liées à une hypoglycémie chez des patients traités ou non par antidiabétiques (voir rubrique 4.8). Les patients traités par chloroquine doivent être avertis du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes associés. Une surveillance de la glycémie chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice est recommandée et leur traitement devra être rediscuté si nécessaire.

Des troubles extrapyramidaux aigus (voir rubriques 4.8 et 4.9) ont été rapportés sous chloroquine, disparaissant généralement à l'arrêt du traitement et/ou avec un traitement symptomatique (benzodiazépines et/ou atropiniques).

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

INTERACTIONS LIEES A LA CHLOROQUINE

+ **Médicaments abaissant le seul épiléptogène** : l'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épiléptogène, 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 adsorbant** : sels (carbonates, citrates, gluconates, magaldrates, phosphates, sulfates, silicates), oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium, associé ou non aux alginates, adsorbant (kaolin).

Diminution de l'absorption digestive de la chloroquine. Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou les adsorbants à distance de la prise de chloroquine (plus de 2 heures si possible).

+ **Ciclosporine** :

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Il est recommandé d'effectuer un 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 Savarine 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.

INTERACTION LIEE A LA CHLOROQUINE ET AU PROGUANIL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Hormones thyroïdiennes** :

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes.

Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'antipaludique 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 des utilisateurs de machines sera attirée sur le risque de troubles visuels transitoires (vision floue, trouble de l'accommodation), pouvant apparaître lors du traitement par la chloroquine.

4.8. Effets indésirables ↴

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

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

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

Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) ont été exceptionnellement rapportées (voir rubrique 4.4).

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:

Troubles hématologiques:

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

Troubles psychiatriques:

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

Exceptionnellement: épisodes psychotiques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Des pneumonies à éosinophiles ont été exceptionnellement rapportées.

Troubles du système nerveux:

Rarement: convulsions.

Fréquemment: céphalées et étourdissements.

Fréquence indéterminée : Troubles extrapyramidaux aigus (tels que dystonie, dyskésie, protrusion de la langue, torticollis) (voir rubriques 4.4 et 4.9)

Troubles visuels:

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).

Troubles auditifs:

Exceptionnellement: acouphènes, surdité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

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.

Troubles neuromusculaires:

Rarement: neuromyopathie ou myopathie.

Troubles 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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Fréquence indéterminée : hypoglycémie (voir rubrique 4.4)

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...).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquemment: réaction allergique (urticairique, 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr

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

Des cas de troubles extrapyramidaux ont été également rapportés lors de surdosage en chloroquine (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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 \geq 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: **ANTIPALUDIQUE**, Code ATC: **P01BA01**.

(**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-érythrocytaire 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.

Élimination:

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 $14 \pm 2,6$ 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 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.

Élimination:

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 liée 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 genotoxique.

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 ↗

Cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, OPADRY OYS 96-14*

*Composition de l'OPADRY OYS 96-14: hypromellose 5 centipoises, hypromellose 50 centipoises, dioxyde de titane, glycérol.

6.2. Incompatibilités ↗

Sans objet.

6.3. Durée de conservation ↗

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation ↗

Conserver dans le conditionnement d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur ↗

- 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium)
- 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium)
- 42 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium)
- 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium)
- 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium)

· 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation ↗

Pas d'exigences particulières.

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

alliance pharmaceuticals limited

avonbridge house

bath road

chippenham

wiltshire

sn15 2bb

royaume uni

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

· 341 278-9: 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium).

· 341 279-5: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Polyéthylène/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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 ↗](#)

