HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

chloroquine

NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 34009 307 311 7 8)
B/100 (CIP : 34009 307 310 0 0)

NIVAQUINE 25 mg/5 ml, sirop

B/1 flacon de 150 ml (CIP : 34009 325 444 5 5)

Laboratoire SANOFI

Code ATC	**P01BA01 (Antipaludéen)**
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**« Parasitologie :** **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.** **Rhumatologie :** **Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.** **Dermatologie :** **Lupus érythémateux discoïde.** **Lupus érythémateux subaigu.** **Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.** **Prévention des lucites. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable : 07/03/1974 (procédure nationale) NIVAQUINE 25 mg/5 ml, sirop : 09/01/1974 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	P P01 P01B P01BA P01BA01	Antiparasitaires, insecticides Antiprotozoaires Antipaludéens Aminoquinoléines chloroquine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 03/10/2012 et de réevaluation du 23/07/2014, la Commission a considéré que le SMR de NIVAQUINE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Parasitologie :
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.

Rhumatologie :
Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.

Dermatologie :
Lupus érythémateux discoïde.
Lupus érythémateux subaigu.
Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
Prévention des lucites. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (données de pharmacovigilance couvrant la période du 22/02/2009 au 01/08/2015).

◗ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques « 4.3 Contre-indication », « 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », « 4.8 Effets indésirables » et « 4.9 Surdosage » (Cf. Tableau en annexe).

◗ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), NIVAQUINE a fait l'objet d'environ 3 700 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte[1,2,3,4,5,6].

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/10/2012 et 23/07/2014, la place de NIVAQUINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

[1] World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. 2015
[2] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations pour la pratique clinique « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999.
[3] Institut de Veille Sanitaire (InVS). Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 24 avril 2015. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH). 9 juin 2015 / n° 21-22
[4] Gaujoux-Viala C et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2014; 81: 287-97
[5] Tunnicliffe DJ et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. Arthritis Care Res. 2015; 67: 1440-52
[6] Van Vollenhoven RF et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 958-67

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 03/10/2012 et 23/07/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Paludisme

◗ Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque P. falciparum en est la cause.
◗ Il s'agit d'un traitement à visée préventive ou curative. La Commission rappelle qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie. Selon les zones de résistance, la chloroquine peut être utilisée seule (zone 1) ou en association (zone 2) dans le traitement à visée prophylactique. La chloroquine peut être utilisée dans le traitement à visée curative en cas de paludisme chloroquinosensible (*P. vivax*, *P. ovale, P. malariae et P. knowlesi*). La chloroquine n'est pas recommandée dans le traitement curatif du paludisme à *P. falciparum.*
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Il s'agit d'un traitement de 1ère intention pour la prise en charge des formes non compliquées de paludisme à P. vivax, P. ovale, P. malarie et P. knowlesi, ainsi que pour la prophylaxie dans les zones de résistance 1 (chloroquine seule) et 2 (chloroquine en association au proguanil).

5.1.2 Polyarthrite rhumatoïde

◗ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
◗ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important
◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.
◗ Cette spécialité est une alternative à l'hydroxychloroquine dans le traitement des formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.

5.1.3 Dermatologie

◗ Les affections dermatologiques concernées peuvent être grave, engageant le pronostic vital et/ou entrainant une dégradation de la qualité de vie.
◗ Il s'agit d'un traitement à visée préventive et/ou symptomatique, selon les indications.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Cette spécialité est une alternative à l'hydroxychloroquine dans le traitement de fond du lupus systémique et dans le traitement systémique des manifestations dermatologiques en cas de lupus subaigüe et discoïde. Cette spécialité garde également une place dans le traitement des lucites polymorphes où le traitement repose sur la radioprotection externe et les antipaludéens de synthèse.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIVAQUINE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 65 %

◗ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
4.3. Contre-indications	**4.3. Contre-indications**
• Hypersensibilité à la chloroquine, à ses dérivés, ou à l'un des constituants de ce médicament.	• Hypersensibilité à la chloroquine, à ses dérivés, ou à l'un des constituants de ce médicament.
• Rétinopathies (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique).	• Rétinopathies (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique, ce après avoir mis en balance les bénéfices et les risques éventuels encourus) (voir rubriques 4.4 et 4.8).
	• En cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram et la dompéridone en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5).
• En raison de la présence d'amidon de blé (gluten) comme excipient, ce médicament est contre-indiqué chez les sujets atteints de maladie cœliaque.	*Forme comprimé uniquement* • ~~En raison de la présence d'amidon de blé (gluten) comme excipient,~~ ce médicament est contre-indiqué chez les ~~sujets atteints de~~ patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**
Mises en garde spéciales	**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 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 4.8).	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).
Chez les sujets atteints de psoriasis, l'administration de chloroquine peut entraîner une aggravation des lésions.	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.	Des rétinopathies/ maculopathies, y compris dégénérescence maculaire ont été rapportées chez les patients traités au long cours par la chloroquine (généralement chez des patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques) (voir rubrique 4.8). Ces atteintes liées à l'accumulation de chloroquine dans la rétine peuvent être irréversibles. La chloroquine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une rétinopathie sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique (voir rubrique 4.3)

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
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 œil séparément.	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 œil séparément.
En cours de traitement, les modalités et la fréquence de 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.	En cours de traitement, les modalités et la fréquence de 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 avec 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 avec 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.	Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.
	Si une modification visuelle révélatrice d'une rétinopathie/maculopathie survient pendant le traitement, la chloroquine doit être immédiatement arrêtée, le pronostic visuel semblant meilleur lors de l'arrêt précoce de la chloroquine, et le patient doit être mis sous surveillance. Les changements rétiniens (et troubles visuels) peuvent évoluer même après l'arrêt du traitement.
	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). La poursuite du traitement ne doit se faire qu'après évaluation de la balance bénéfice/risque pour le patient et le patient devra être mis sous surveillance.

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
	La survenue d'un exanthème maculo-papeux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteintes 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 des médicaments 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.
	NIVAQUINE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que, par exemple : • un syndrome du QT long congénital ou acquis, • un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie), • des pathologies cardiaques (telles qu'une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde ou une bradycardie). Les traitements concomitants avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT sont déconseillés voire contre-indiqués (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, la prudence est recommandée dans ces populations. Des cas de cardiomyopathie pouvant mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale ont été décrits exceptionnellement après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des patients atteints d'une maladie systémique (voir rubriques 4.8 et 4.9). Par conséquent il est conseillé que tout signe clinique évocateur d'insuffisance cardiaque soit exploré et que le traitement soit arrêté en cas de cardiomyopathie. Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand la chloroquine est administrée concomitamment avec des médicaments à base d'agalsidase. Aucune donnée clinique ne confirme les conséquences potentielles de cette inactivation enzymatique.

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
Forme sirop uniquement 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.	*Forme sirop uniquement* ~~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.~~ Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Des cas isolés d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés chez les sujets déficitaires en G6PD recevant le la chloroquine. En conséquence, la chloroquine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.
	Formes comprimés uniquement Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Précautions particulières d'emploi	**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 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.	La chloroquine sera utilisée avec prudence en cas d'épilepsie.
Forme sirop uniquement En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (4,15 g par cuillère-mesure).	*Forme sirop uniquement* ~~En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (4,15 g par cuillère-mesure).~~ Ce médicament contient 4,15 g de saccharose par cuillère-mesure, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
	Forme comprimé uniquement Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Des cas isolés d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés chez les sujets déficitaires en G6PD recevant le la chloroquine. En conséquence, la chloroquine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction	**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**
	Association contre-indiquée
	+ Citalopram ou escitalopram Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
	+ Dompéridone Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
	Association déconseillée
	+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques, l'halofantrine, la luméfantrine, la pentamidine, certains antibiotiques) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée
Association faisant l'objet de précautions d'emploi	***Association 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).	**+ 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 de la chloroquine.	**+ 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 de la chloroquine.
	+ Hormones thyroïdiennes : Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des 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.
Association à prendre en compte	***Association à prendre en compte***
+ Cimétidine : ralentissement de l'élimination de la chloroquine et risque de surdosage.	**+ 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.	**+ 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.

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
4.8 Effets indésirables	**4.8 Effets indésirables**
	La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100), rare (≥ 1/10 000 et <1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire Fréquent : réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes (incluant angioedème).
Troubles digestifs Fréquemment: possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements (cédant généralement, lors de la poursuite du traitement), diarrhées.	~~Troubles digestifs~~ Affections gastro-intestinales ~~Fréquemment :~~ Très fréquent : 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 4.4).	~~Atteintes hépatiques~~ Affections hépato-biliaires Très ~~rarement~~ rare: élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (voir rubrique 4.4).
Atteintes hématologiques Exceptionnellement: modifications de la formule sanguine à type de neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.	~~Atteintes~~ Affection hématologiques et du système lymphatique ~~Exceptionnellement~~ Très rare: 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~~ Troubles psychiatriques Très fréquent : insomnies Fréquent : dépression ~~Rarement~~ Rare : ~~troubles psychiatriques~~ agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination, ~~Exceptionnellement:~~ Très rare : épisodes psychotiques Fréquence indéterminée : comportement suicidaire
Atteintes du système nerveux Très rarement: convulsions. Rarement et aux doses élevées: neuropathies (polynévrites) Fréquemment: céphalées et étourdissements.	~~Atteintes~~ Troubles du système nerveux ~~Fréquemment~~ Très fréquent: céphalées ~~et~~ Fréquent étourdissements. Fréquent : convulsions (voir rubrique 4.4) ~~Rarement et aux doses élevées~~ Rare : neuropathies à dose élevée (polynévrites) Très rare~~ment~~: convulsions. Fréquence indéterminée : Troubles extrapyramidaux aigus (tels que dystonie, dyskinésie, protusion de la langue, torticolis) (voir rubriques 4.4 et 4.9).

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
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 visuelles~~ Effets oculaires ~~Fréquemment~~ Fréquent: troubles de l'accommodation, vision floue. ~~Rarement~~ Rare:opacités cornéennes lors de traitement prolongé (régressant à l'arrêt du traitement). Fréquence indéterminée : ~~Exceptionnellement: rétinopathies~~ ~~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)~~ (voir rubrique 4.4). Des cas de maculopathie et dégénérescence maculaire pouvant être irréversibles ont été rapportées (voir rubrique 4.4). Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de la chloroquine.
Atteintes auditives Très rarement : acouphènes, surdité	Atteintes ~~auditives~~ de l'oreille et du labyrinthe ~~Très rarement~~ Très rare : acouphènes, hypoacousie et surdité
Atteintes de la peau et des annexes Exceptionnellement: dermite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité.	~~Atteintes de la peau et des annexes~~ Effets cutanéo-muqueux ~~Fréquemment~~ Très fréquent : prurit Fréquent : éruption cutanée Rare: troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses), alopécie, exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement). Fréquence indéterminée : ont été exceptionnellement rapportés des cas de dermite exfoliatrice, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, des cas de photosensibilité. Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS ; voir rubrique 4.4) ont été exceptionnellement rapportées.
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Des pneumonies à éosinophiles ont été exceptionnellement rapportées.
Atteintes musculaires Rarement et aux doses élevées: myopathie	Atteintes ~~musculaires~~ musculo-squelettiques et systémiques Rare~~ment~~ et aux doses élevées: myopathie

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
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 4.9).	~~Atteintes~~ Affections cardiovasculaires: Fréquence indéterminée : Troubles du rythme cardiaque ~~aux doses élevées~~ (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ont été rapportés aux doses thérapeutiques ou lors d'un surdosage en chloroquine. Le risque est majoré si la chloroquine est administrée à doses élevées et l'évolution peut être fatale (voir rubrique 4.9). ~~Exceptionnellement des~~ D'exceptionnel cas de cardiomyopathies pouvant mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4) ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique.
	Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquence indéterminée : hypoglycémie (voir rubrique 4.4)
	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	**4.9 Surdosage**
Dose dangereuse: *Adulte:* à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 6 comprimés ou 24 cuillères-mesures 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 ou 8 cuillères-mesures. •Pour un enfant de 20 kg: à partir de 5 comprimés ou 20 cuillères-mesures. •Pour un enfant de 30 kg: à partir de 7 comprimés ou 30 cuillères-mesures. •Pour un enfant de 40 kg: à partir de 10 comprimés ou 40 cuillères-mesures. La chloroquine est absorbée rapidement. Elle est hautement toxique lors de surdosages, particulièrement chez les enfants.	Dose dangereuse: *Adulte:* à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 6 comprimés ou 24 cuillères-mesures 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 ou 10 cuillères-mesures. •Pour un enfant de 20 kg: à partir de 5 comprimés ou 20 cuillères-mesures. •Pour un enfant de 30 kg: à partir de 7 comprimés ou 30 cuillères-mesures. •Pour un enfant de 40 kg: à partir de 10 comprimés ou 40 cuillères-mesures. La chloroquine est absorbée rapidement. Elle est hautement toxique lors de surdosages, particulièrement chez les enfants.

RCP de Juin 2006 (Projet REX du 18/09/2008)	RCP du 3 Juillet 2015
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 ORS), 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 chloroquine** Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostic très péjorative: hypotension, collapsus cardio-vasculaires, signes ECG : troubles du rythme et de la conduction, aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS, torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement. Une hypokaliémie peut ~~avoir lieu~~ survenir, 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'~~ consécutive à une insuffisance cardiaque ou respiratoire ou ~~de dysrythmie~~ à un trouble du rythme cardiaque.
	Des cas de troubles extrapyramidaux ont été également rapportés lors de surdosage en chloroquine (voir rubriques 4.4 et 4.8).
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.	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:	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 µg/kg/min. • Intubation, ventilation assistée. • Diazépam: 2 mg/kg en 30 minutes puis 2 à 4 mg/kg/24 heures.	• Adrénaline: 0.25 µg/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'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.	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.