

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PLAQUENIL 200 mg comprimés pelliculés
sulfate d'hydroxychloroquine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Plaquenil contient 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine (équivalent à 155 mg d'hydroxychloroquine).

Excipient à effet notoire :

Plaquenil 200 mg comprimés pelliculés contient du lactose sous forme de 35,25 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Plaquenil est indiqué dans le traitement de formes sévères de polyarthrite rhumatoïde, lorsqu'un traitement symptomatique s'avère insuffisant ;
- dans le traitement des manifestations articulaires et dermatologiques des maladies du collagène ;
- dans les affections dermatologiques causées ou aggravées par la lumière du soleil et
- en cas de lupus érythémateux discoïde et systémique.

Population pédiatrique

- Plaquenil est indiqué dans le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (en association avec d'autres traitements) et
- du lupus érythémateux discoïde et systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

On débutera le traitement à la dose de 400 mg par jour, à répartir en plusieurs prises. La dose peut être réduite à 200 mg/jour lorsqu'aucune amélioration supplémentaire n'est observée. La dose d'entretien devra à nouveau être augmentée à 400 mg/jour si la réponse faiblit. Il faut utiliser la dose efficace minimale, qui ne peut dépasser 6,5 mg/kg/jour (calculée en fonction du poids corporel idéal et non du poids corporel réel).

Population pédiatrique :

Il faut utiliser la dose efficace minimale, qui ne peut dépasser 6,5 mg/kg/jour, calculée en fonction d'un poids corporel idéal. C'est pourquoi le comprimé de 200 mg ne convient **pas** chez l'enfant dont le poids corporel idéal est < 31 kg.

Il sera parfois nécessaire d'alterner les doses si l'on veut obtenir des doses quotidiennes moyennes autres que 200 mg ou 400 mg.

Si aucune amélioration de la polyarthrite rhumatoïde ou du lupus érythémateux n'est constatée après 6 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité connue à la quinine ou à d'autres médicaments antimalariques.
- Vu la présence de lactose dans la préparation ($\pm$ 35 mg par comprimé de Plaquenil), ce médicament est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un déficit en lactase, de galactosémie ou du syndrome de malabsorption de glucose et de galactose.
- Maculopathie oculaire préexistante.
- Enfants de moins de 6 ans (les comprimés ne conviennent pas pour un poids corporel < 31 kg).
- Patients présentant des troubles hépatiques graves.
- L'administration de Plaquenil peut aggraver une porphyrie préexistante.
- Exceptionnellement, l'administration de Plaquenil peut provoquer une réapparition de psoriasis.
- Patients qui prennent déjà des inhibiteurs de la monoamine oxydase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Rétinopathie

Avant de commencer un traitement de longue durée, il faut procéder à un examen ophtalmologique minutieux des deux yeux (acuité visuelle, champ de vision central et vision des couleurs, et fond d'œil). Cet examen doit ensuite être refait au moins une fois par an.

La toxicité rétinienne est largement proportionnelle à la dose administrée. Le risque de lésions rétinienne est faible à des doses journalières ne dépassant pas 6,5 mg/kg de poids corporel.

Si la dose journalière recommandée est dépassée, le risque de toxicité rétinienne augmente significativement.

Cet examen doit être répété plus fréquemment et adapté au patient dans les circonstances suivantes :

- Une dose journalière supérieure à 6,5 mg/kg de poids idéal (masse maigre) : ne pas se baser sur le poids corporel réel, qui pourrait entraîner un surdosage chez le patient obèse.
- Insuffisance rénale ;
- Dose cumulée supérieure à 200 g ;
- Patients âgés ;
- Acuité visuelle réduite ;
- Durée du traitement supérieure à 5 ans.

Si une anomalie oculaire apparaît (acuité visuelle, vision des couleurs, etc.), il faut immédiatement arrêter le traitement et le patient doit faire l'objet d'un suivi régulier pour détecter une éventuelle aggravation de l'anomalie. Les troubles rétiens (et les troubles de la vue) peuvent continuer à évoluer, même après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

L'utilisation concomitante d'hydroxychloroquine et de médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène, est déconseillée.

- Hypoglycémie

Il a été démontré que l'hydroxychloroquine peut provoquer une hypoglycémie grave, et notamment une perte de conscience pouvant menacer le pronostic vital des patients traités avec et sans antidiabétiques. Les patients traités par hydroxychloroquine doivent être avertis du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes cliniques qui y sont associés. Il faut contrôler la glycémie des patients présentant des signes cliniques d'hypoglycémie pendant le traitement par hydroxychloroquine et réviser leur traitement si nécessaire.

- Cardiotoxicité chronique

Des cas de cardiomyopathie ayant entraîné une insuffisance cardiaque, avec issue fatale dans certains cas, ont été rapportés chez des patients traités par Plaquenil. Une surveillance clinique des signes et symptômes de cardiomyopathie est recommandée et il faut arrêter Plaquenil en cas de survenue d'une cardiomyopathie. Envisagez la possibilité d'une toxicité chronique lors d'un diagnostic de troubles de conduction (bloc de branche/bloc cardiaque atrioventriculaire) et en cas d'hypertrophie biventriculaire.

- Autre surveillance des traitements de longue durée

Chez les patients en traitement de longue durée, il faut régulièrement effectuer une formule sanguine complète et arrêter l'hydroxychloroquine en cas d'anomalies.

Tous les patients en traitement de longue durée doivent faire l'objet d'un examen régulier de la fonction musculosquelettique et des réflexes tendineux. En cas de faiblesse, arrêter le traitement par l'hydroxychloroquine (voir rubrique 4.8).

- Risque carcinogène potentiel

Les données sur la carcinogénicité chez l'animal ne sont disponibles que pour le médicament d'origine, la chloroquine, pour une seule espèce, et ces investigations étaient négatives (voir rubrique 5.3). Chez l'homme, les données disponibles sont insuffisantes pour exclure un risque accru de cancer chez les patients recevant un traitement de longue durée.

- Comportement suicidaire et troubles psychiatriques

- Des comportements suicidaires et des troubles psychiatriques ont été rapportés chez certains patients traités par l'hydroxychloroquine (voir rubrique 4.8). Les effets indésirables psychiatriques se produisent généralement au cours du premier mois suivant le début du traitement par l'hydroxychloroquine et ont également été rapportés chez des patients sans antécédents de troubles psychiatriques. Il est conseillé aux patients de consulter un médecin rapidement s'ils ressentent des symptômes psychiatriques pendant le traitement.

- Troubles extrapyramidaux

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir avec Plaquenil (voir rubrique 4.8).

- L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie car l'activité de l'antiépileptique peut être réduite. Les risques et bénéfices potentiels doivent être soigneusement évalués avant d'utiliser l'hydroxychloroquine chez les patients sous antiépileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie car des cas rares de convulsions en association avec l'hydroxychloroquine ont été rapportés.
- L'hydroxychloroquine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. Il est préférable d'éviter l'usage concomitant d'autres inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple les antidépresseurs tels que la fluoxétine, la paroxétine ou le bupropion, les antiarythmiques tels que la propafénone, les antirétroviraux tels que le ritonavir, les antihistaminiques tels que la diphenhydramine, les antimycosiques tels que la terbinafine, et les médicaments utilisés en cas d'ulcère gastrique tels que la cimetidine).
- Comme avec la chloroquine, les antiacides peuvent diminuer l'absorption de l'hydroxychloroquine. Il est donc conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'hydroxychloroquine et celle d'antiacides.
- Des lésions irréversibles à la rétine ont été observées chez certains patients ayant reçu de la 4-aminoquinolone en traitement de longue durée ou à dose élevée du lupus érythémateux discoïde ou systémique, ou de la polyarthrite rhumatoïde. Il a été rapporté que la rétinopathie est dose-dépendante.
- Aggravation de myasthénie grave

Une aggravation des symptômes de myasthénie grave (faiblesse généralisée, y compris essoufflement, dysphagie, diplopie ptosis, etc.) a été rapportée chez des patients myasthéniques recevant un traitement par hydroxychloroquine. Arrêter Plaquenil en cas de suspicion d'aggravation des symptômes liés à la myasthénie grave.

- Effets indésirables cutanés graves (EICG)

Des cas d'effets indésirables cutanés graves (EICG), notamment réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés pendant le traitement par l'hydroxychloroquine. Les patients présentant des

réactions dermatologiques graves peuvent nécessiter une hospitalisation, car ces affections peuvent engager le pronostic vital et être mortelles. Si des signes et des symptômes évocateurs de réactions cutanées graves apparaissent, l'hydroxychloroquine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

- Phospholipidose induite par le médicament

Des cas de phospholipidose induite par l'hydroxychloroquine ont été rapportés pendant l'utilisation de Plaquenil (voir rubrique 4.8). La phospholipidose induite par le médicament peut survenir dans différents organes tels que le cœur, les reins ou les muscles. Il est conseillé de surveiller la toxicité. Il convient d'arrêter Plaquenil si une toxicité cardiaque, rénale ou musculaire liée à la phospholipidose induite par le médicament est suspectée ou démontrée par biopsie tissulaire.

- Hépatotoxicité

Des cas graves de lésions hépatiques induites par le médicament (drug-induced liver injury, DILI), y compris une lésion hépatocellulaire, lésion hépatique cholestatique, hépatite aigüe, lésion hépatique hépatocellulaire/cholestatique mixte et insuffisance hépatique fulminante (y compris des cas de décès) ont été rapportés pendant l'utilisation de Plaquenil.

Les facteurs de risque peuvent inclure une maladie hépatique pré-existante ou des conditions prédisposantes comme un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase ou la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques.

Une évaluation clinique rapide et une mesure des tests de la fonction hépatique doivent être effectuées chez les patients qui rapportent des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique.

Pour les patients présentant des anomalies significatives de la fonction hépatique (voir rubrique 4.8), les médecins doivent évaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement.

- Réactivation des infections

Une réactivation du virus de l'hépatite B, du virus de la varicelle et de la tuberculose a été rapportée chez des patients traités par hydroxychloroquine en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Précautions d'emploi

- La prudence s'impose en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ; chez ces patients, comme chez ceux qui prennent des médicaments connus pour affecter ces organes, il peut être nécessaire de diminuer la dose.
- La prudence s'impose également en cas de maladies gastro-intestinales, neurologiques ou hématologiques, en cas d'hypersensibilité à la quinine, d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, en cas de porphyrie et de psoriasis.
- Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux effets toxiques des 4-aminoquinoléines ; il faut donc insister auprès des patients pour qu'ils conservent l'hydroxychloroquine hors de la portée des enfants.
- L'hydroxychloroquine peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc chez les patients présentant certains facteurs de risque. L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté, et/ou des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, tels que :
 - trouble cardiaque, par exemple insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
 - pro-arythmie, par exemple bradycardie (< 50 bpm)
 - des antécédents de dysrythmies ventriculaires
 - hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigée
 - lors de l'administration concomitante de médicaments contre un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3), puisque cela peut entraîner un risque accru d'arythmie ventriculaire.

L'importance de l'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec des concentrations de médicament plus élevées. Il convient donc de ne pas dépasser la dose recommandée (voir également rubriques 4.8 et 4.9).

Si des signes de troubles du rythme cardiaque se manifestent pendant le traitement par hydroxychloroquine, il faut arrêter le traitement et faire un ECG.

- Plaquenil contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/avoir un potentiel d'induction d'arythmie cardiaque :

L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, certains anti-infectieux (antibactériens tels que les fluoroquinolones [par exemple la moxifloxacine], les macrolides [par exemple l'azithromycine], les antirétroviraux tels que le saquinavir, des antifongiques tels que le fluconazole, des antiparasitaires tels que la pentamidine) en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9). L'halofantrine ne doit pas être administrée avec de l'hydroxychloroquine.

Antibiotiques macrolides

La chloroquine et l'hydroxychloroquine doivent être utilisées avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT en raison du potentiel d'induire des événements cardiovasculaires indésirables graves (y compris l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies cardiaques et des torsades de pointes) et d'augmenter le risque de mortalité cardiovasculaire.

L'hydroxychloroquine pouvant renforcer les effets d'un traitement hypoglycémiant, une diminution des doses d'insuline ou des médicaments antidiabétiques peut être nécessaire (voir également la rubrique 4.4 « Hypoglycémie » et la rubrique 4.8).

L'administration d'hydroxychloroquine avec des antipaludéens connus pour abaisser le seuil de convulsions (par exemple, méfloquine) peut augmenter le risque de convulsions (voir rubrique 4.8).

L'activité des antiépileptiques peut être altérée en cas de co-administration avec l'hydroxychloroquine.

L'utilisation concomitante de médicaments potentiellement oculotoxiques (voir également 4.4 « Rétinopathie ») ou potentiellement hématotoxiques doit être évitée si possible, en raison du possible effet additif (voir rubrique 4.8).

Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité de l' α -galactosidase intra-cellulaire lorsque l'hydroxychloroquine est co-administrée avec l'agalsidase.

Le sulfate d'hydroxychloroquine peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, bien qu'aucun rapport spécifique n'en ait fait mention. Ceux-ci comprennent : potentialisation de son action directe de blocage de la jonction neuromusculaire par les antibiotiques aminoglycosides ; antagonisme de l'effet de la néostigmine et pyridostigmine ; réduction de la réponse des anticorps à l'immunisation primitive par un vaccin intradermique diploïde d'origine humaine contre la rage (maladie).

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur l'hydroxychloroquine :

Antiacides et kaolin

L'administration concomitante d'antiacides contenant du magnésium ou du kaolin peut entraîner une absorption réduite de la chloroquine. Par extrapolation, l'hydroxychloroquine doit donc être administrée à au moins deux heures d'intervalle des antiacides ou du kaolin.

Inhibiteurs ou inducteurs du CYP

In vitro, l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6, sans implication majeure d'un CYP unique. L'utilisation concomitante de cimétidine, un inhibiteur de CYP, a doublé l'exposition à la chloroquine. La prudence est recommandée (par exemple, surveillance des réactions indésirables) lorsque la cimétidine ou des inhibiteurs puissants du CYP2C8 et/ou du CYP3A4 ou du CYP2D6 (comme le gemfibrozil, le clopidogrel, le ritonavir, l'itraconazole, la clarithromycine, le jus de pamplemousse, la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine) sont administrés de façon concomitante.

L'absence d'efficacité de l'hydroxychloroquine a été rapportée lorsque la rifampicine, un puissant inducteur du CYP2C8 et du CYP3A4, a été administrée de façon concomitante. La prudence est recommandée (par exemple surveillance de l'efficacité) lorsque de puissants inducteurs du CYP2C8 et/ou du CYP3A4 (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne) sont administrés de façon concomitante.

Effets de l'hydroxychloroquine sur d'autres médicaments :

Substrats de la glycoprotéine P

L'hydroxychloroquine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) in vitro à des concentrations élevées. Par conséquent, il existe un risque d'augmentation des concentrations des substrats de la P-gp lorsque l'hydroxychloroquine est administrée en concomitance. Une augmentation du taux plasmatique de ciclosporine a été rapportée lorsque la ciclosporine et l'hydroxychloroquine ont été co-administrées. Une augmentation des taux sériques de digoxine a été rapportée lorsque la digoxine et l'hydroxychloroquine ont été co-administrées. La prudence est recommandée (par exemple surveillance des réactions indésirables ou des concentrations plasmatiques, le cas échéant) lorsque des substrats de la P-gp ayant un indice thérapeutique étroit (comme la digoxine, le dabigatran) sont administrés de façon concomitante.

Les substrats du CYP2D6

L'hydroxychloroquine inhibe le CYP2D6 in vitro. Chez les patients recevant de l'hydroxychloroquine et une dose unique de métoprolol, un substrat test du CYP2D6, la C_{max} et l'ASC de métoprolol ont été augmentées par 1,7 fois, ce qui suggère que l'hydroxychloroquine est un léger inhibiteur du CYP2D6. La prudence est recommandée (par exemple surveillance des réactions indésirables ou des concentrations plasmatiques, le cas échéant) lorsque des substrats du CYP2D6 ayant un indice thérapeutique étroit (comme le flécaïnide, la propafénone) sont administrés de façon concomitante.

Les substrats du CYP3A4

L'hydroxychloroquine inhibe le CYP3A4 in vitro. Une augmentation du taux plasmatique de ciclosporine (un substrat du CYP3A4 et de la p-gp) a été rapportée lorsque la ciclosporine et l'hydroxychloroquine ont été co-administrées. En l'absence d'études d'interaction in vivo avec des substrats sensibles du CYP3A4, la prudence est recommandée (par ex., surveillance des réactions indésirables) lorsque des substrats du CYP3A4 (comme la ciclosporine, les statines) sont administrés de façon concomitante avec l'hydroxychloroquine.

Praziquantel

Dans une étude d'interaction à dose unique, il a été rapporté que la chloroquine réduit la biodisponibilité du praziquantel. On ne sait pas s'il existe un effet similaire lorsque l'hydroxychloroquine et le praziquantel sont co-administrés. Par extrapolation, en raison des similitudes de structure et des paramètres pharmacocinétiques entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, un effet similaire peut être attendu pour l'hydroxychloroquine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'une étude de cohorte basée sur la population incluant 2 045 grossesses exposées à l'hydroxychloroquine indiquent une légère augmentation du risque relatif (RR) de malformations congénitales associées à l'exposition à l'hydroxychloroquine au cours du premier trimestre (n = 112 événements). Pour une dose quotidienne de ≥ 400 mg, le RR était de 1,33 (IC à 95 %, 1,08 à 1,65). Pour une dose quotidienne de < 400 mg, le RR était de 0,95 (IC à 95 %, 0,60 à 1,50).

Les études chez l'animal avec la chloroquine, un composant structurellement apparenté, ont montré une toxicité pour la reproduction lors d'une exposition maternelle élevée (voir rubrique 5.3).

Chez les humains, l'hydroxychloroquine traverse le placenta et les concentrations sanguines du fœtus sont similaires aux concentrations sanguines de la mère.

Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique :

L'hydroxychloroquine doit être évitée pendant la grossesse, sauf lorsque, de l'avis du médecin, les bénéfices individuels potentiels l'emportent sur les risques potentiels. Si un traitement par hydroxychloroquine est nécessaire pendant la grossesse, la dose efficace la plus faible doit être utilisée.

En cas de traitement prolongé pendant la grossesse, le profil de sécurité de l'hydroxychloroquine, en particulier les effets indésirables ophtalmologiques, doit être pris en compte pour la surveillance de l'enfant.

Allaitement

L'hydroxychloroquine est excrétée dans le lait maternel (moins de 2 % de la dose maternelle après correction en fonction du poids corporel).

Les données disponibles relatives à la sécurité d'un nourrisson allaité au cours d'un traitement par hydroxychloroquine de longue durée sont très limitées ; le médecin prescripteur doit évaluer les bénéfices et les inconvénients possibles d'une utilisation pendant l'allaitement maternel, en fonction de l'indication et de la durée du traitement.

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré une altération de la fertilité masculine avec de la chloroquine (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données sur les effets de l'hydroxychloroquine sur la fertilité chez les humains.

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

Il faut déconseiller aux patients de conduire des véhicules ou d'utiliser de machines car l'hydroxychloroquine peut entraîner des troubles de l'accommodation et brouiller la vision. Il peut s'avérer nécessaire de réduire momentanément la posologie.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections oculaires

Fréquent : Vision floue imputable à un trouble de l'accommodation. Ce phénomène dose-dépendant est réversible.

Fréquence indéterminée : Des cas de maculopathie pouvant être irréversibles ont été rapportés.

Une rétinopathie, accompagnée de troubles de la pigmentation et de limitations du champ visuel, est possible mais rare. Au début, cette rétinopathie est réversible après l'arrêt du traitement par l'hydroxychloroquine. Par contre, si on la laisse évoluer, elle peut s'aggraver, même après l'arrêt du traitement.

Au début, les anomalies rétinienues peuvent être asymptomatiques ou se manifester par un champ visuel altéré du fait de scotomes (paracentraux, annulaires péri-centraux et temporaux) ou par une vision anormale des couleurs.

Des anomalies de la cornée, telles qu'œdèmes et opacités, ont été mentionnées. Ces phénomènes peuvent rester asymptomatiques ou conduire à des anomalies telles que halos, vision floue ou photophobie. Ils peuvent être passagers et réversibles après l'arrêt du traitement.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges, acouphènes

Fréquence indéterminée : Perte de l'ouïe

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Eruptions cutanées, prurit

Peu fréquent : Changements de la pigmentation de la peau et des muqueuses, décoloration des cheveux, alopecie. Ces anomalies disparaissent en général rapidement après l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée :

Érythème polymorphe, photosensibilité, dermite exfoliative, syndrome de Sweet et effets indésirables cutanés graves (EICG) notamment syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), voir rubrique 4.4. La PEAG doit être différenciée du psoriasis, bien que l'hydroxychloroquine puisse également déclencher des crises de psoriasis. Elle peut être associée à de la fièvre et une hyperleucocytose. L'issue est généralement favorable après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Anorexie

Fréquence indéterminée : Hypoglycémie (voir rubrique 4.4), Phospholipidose*

* Des cas de phospholipidose induite par l'hydroxychloroquine ont été rapportés. La phospholipidose induite par le médicament peut survenir dans différents organes tels que le cœur, les reins ou les muscles, entraînant une toxicité (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquent : Maux de tête

Peu fréquent : Etourdissements

Fréquence indéterminée : Convulsions, troubles extrapyramidaux tels que dystonie, dyskinésie et tremblements (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques

Fréquent : Labilité émotionnelle

Peu fréquent : Nervosité

Fréquence indéterminée : Psychose, comportement suicidaire, dépression, hallucinations, anxiété, agitation, confusion, délires, état maniaque et troubles du sommeil.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Troubles moteurs sensoriels

Fréquence indéterminée : Myopathie squelettique ou neuromyopathie aboutissant à une faiblesse musculaire progressive et à une atrophie des muscles proximaux. La myopathie peut disparaître à l'arrêt du traitement par l'hydroxychloroquine, mais le rétablissement peut prendre plusieurs mois.

Dépression des réflexes tendineux et altération de la conduction nerveuse.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Douleurs abdominales, nausées

Fréquent : Diarrhée, vomissements

Ces symptômes disparaissent le plus souvent avec la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : Prolongation de l'intervalle QT chez les patients présentant certains facteurs de risque pouvant entraîner une arythmie (torsade de pointes, tachycardie ventriculaire) (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Cardiomyopathie pouvant entraîner une insuffisance cardiaque et se révéler fatale dans certains cas (voir rubriques 4.4 et 4.9). Une toxicité chronique doit être envisagée en cas de troubles de la conduction (bloc de branche, bloc auriculoventriculaire), ainsi que d'hypertrophie biventriculaire. Ces manifestations peuvent disparaître à l'arrêt du traitement par l'hydroxychloroquine.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : aplasie médullaire, anémie médullaire, agranulocytose, diminution du nombre de globules blancs et thrombocytopénie. L'hydroxychloroquine peut aggraver une porphyrie.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Tests de la fonction hépatiques anormaux

Fréquence indéterminée : Lésions hépatiques induites par le médicament (DILI) y compris lésion hépatocellulaire, lésion hépatique cholestatique, hépatite aiguë, lésion hépatique hépatocellulaire/cholestatique mixte et insuffisance hépatique fulminante

Quelques cas d'anomalie des tests de la fonction hépatique, ainsi que quelques cas d'hépatite fulminante ont été rapportés.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Urticaire, angio-œdème, bronchospasme

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 :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage en 4-aminoquinolines est particulièrement dangereux. Chez le nourrisson, des doses d'à peine 1 à 2 g se sont avérées mortelles. Un surdosage peut se manifester par les symptômes suivants : céphalées, troubles de la vision, collapsus cardiovasculaire, convulsions, hypokaliémie, troubles du rythme et de la conduction, dont un allongement de l'intervalle QT, torsade de pointe, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire, élargissement du complexe QRS, bradyarythmies, rythme nodal, bloc auriculoventriculaire, suivis d'un arrêt respiratoire et cardiaque brutal et potentiellement fatal.

Traitement

Une prise en charge **immédiate** est requise vu que ces effets peuvent survenir rapidement après une ingestion massive.

Il faut immédiatement évacuer le contenu de l'estomac, soit en provoquant des vomissements, soit en réalisant un lavage gastrique. L'administration de charbon actif à une dose au moins 5 fois supérieure à celle du surdosage peut inhiber la résorption ultérieure, à condition de l'administrer par sonde gastrique directement après le lavage d'estomac et dans les 30 minutes suivant l'intoxication.

Il convient d'envisager l'administration parentérale de diazépam, car des études ont démontré que ce traitement permettait de neutraliser la toxicité cardiaque de la chloroquine.

Une assistance respiratoire et un traitement du collapsus peuvent être instaurés si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament antimalarique du groupe des aminoquinolines, code ATC : P01BA02

Plaquenil est un dérivé bien toléré de la 4-aminoquinoléine, dont l'action contre dans le rhumatisme inflammatoire est suffisamment démontrée. La substitution du groupe éthyle par un groupe hydroxyéthyle sur le noyau de la 4-aminoquinoléine confère à cette molécule une puissante activité anti-inflammatoire et analgésique. L'atténuation de la douleur peut apparaître dès le début du traitement. L'action sur les symptômes articulaires apparaît ensuite. La diminution du gonflement articulaire et l'amélioration de la mobilité se manifestent habituellement après 3 à 4 semaines de traitement. On obtient souvent, quoique tardivement, un ralentissement incontestable de la vitesse de sédimentation, ce qui permet d'objectiver l'action anti-inflammatoire de Plaquenil. Plaquenil peut être associé sans inconvénients aux dérivés salicylés et aux corticoïdes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, les concentrations sanguines ou plasmatiques maximales sont atteintes en environ 3 à 4 heures. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 79 % (ET 12 %) à jeun. La nourriture ne modifie pas la biodisponibilité orale de l'hydroxychloroquine.

Distribution

L'hydroxychloroquine a un important volume de distribution (5.500 litres lorsque évaluée à partir de concentrations sanguines, 44.000 litres lorsque évaluée à partir des concentrations plasmatiques) en raison d'une accumulation tissulaire importante (comme les yeux, les reins, le foie et les poumons) et il a été montré qu'elle s'accumule dans les cellules sanguines, avec un rapport sang/plasma de 7,2. Environ 50 % de l'hydroxychloroquine est lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'hydroxychloroquine est principalement métabolisée en N-déséthylhydroxychloroquine, et en deux autres métabolites en commun avec la chloroquine, la déséthylchloroquine et la bidéséthylchloroquine. *In vitro*, l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6 ainsi que par la FMO-1 et la MAO-A, sans implication majeure d'un CYP unique ou d'une enzyme unique.

Élimination

L'hydroxychloroquine présente un profil d'élimination multiphasique avec une longue demi-vie terminale allant de 30 à 50 jours. Environ 20 à 25 % de la dose d'hydroxychloroquine sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Après une administration orale répétée chronique de 200 mg et 400 mg de sulfate d'hydroxychloroquine une fois par jour chez des patients adultes atteints de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations moyennes dans le sang à l'état d'équilibre étaient d'environ 450-490 ng/ml et 870-970 ng/ml, respectivement.

La pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine semble être linéaire dans la plage de dose thérapeutique de 200 à 500 mg/jour.

Interactions pharmacocinétiques

Effets de l'hydroxychloroquine sur d'autres médicaments

In vitro, l'hydroxychloroquine n'a pas le potentiel d'inhiber le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19. L'hydroxychloroquine inhibe le CYP2D6 et le CYP3A4 *in vitro*. Une étude d'interaction a montré que l'hydroxychloroquine est un inhibiteur léger du CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

In vitro, l'hydroxychloroquine n'a pas de potentiel significatif pour induire le CYP1A2, le CYP2B6 et le CYP3A4.

In vitro, l'hydroxychloroquine n'a pas inhibé de manière significative les principaux transporteurs, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3. L'hydroxychloroquine a inhibé la P-gp à des concentrations élevées (voir rubrique 4.5). *In vitro*, l'hydroxychloroquine a le potentiel d'inhiber les transporteurs OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K.

Atteinte de la fonction rénale

Chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, on ne s'attend pas à ce que celle-ci modifie de manière significative la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine ; en effet, l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée et 20 à 25 % seulement de la dose d'hydroxychloroquine est éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'exposition à l'hydroxychloroquine peut augmenter jusqu'à 46 % chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale modérée et sévère (voir rubrique 4.4).

Déficience hépatique

L'effet de la déficience hépatique sur la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine n'a été évalué dans aucune étude PK spécifique. L'hydroxychloroquine étant principalement métabolisée, on s'attend à ce que l'exposition à l'hydroxychloroquine augmente chez les patients atteints de déficience hépatique (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Les données limitées disponibles concernant des patients âgés atteints de polyarthrite rhumatoïde suggèrent que les expositions à l'hydroxychloroquine restent dans la même plage que ce qui a été observé pour les patients plus jeunes.

Pédiatrie

La pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des tests in vitro (test d'Ames) et *in vivo* après administration intrapéritonéale ont montré que la chloroquine avait un potentiel tant mutagène que clastogène (échange de chromatides dans le cycle cellulaire de la moelle osseuse chez la souris, anormalité des chromosomes dans la moelle osseuse chez la souris et ruptures d'ADN chez le rat). Les investigations avec la chloroquine administrée par voie orale n'ont pas montré ces effets.

Des études de carcinogénicité de deux ans chez le rat n'ont montré aucune activité carcinogène à des doses orales de chloroquine allant jusqu'à 400 mg/kg (dose équivalente chez l'humain [HED] de 64 mg/kg). Cette dose représente 8 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'humain (DJMRH) de 400 mg ou 8 mg/kg (sur la base d'un poids corporel de 50 kg) de chloroquine (si extrapolée à la situation thérapeutique des affections rhumatismales).

Chez les rates gravides recevant de la chloroquine par voie orale, des malformations squelettiques plus nombreuses ont été observées à des doses de 140 mg/kg/jour (HED de 22,4 mg/kg), des malformations oculaires (microphthalmie, anophthalmie) à des doses de 400 mg/kg (HED de 64 mg/kg) et une mortalité embryo-fœtale à des doses de 1000 mg/kg (HED de 160 mg/kg). Ces doses représentent des DJMRH 3, 8 et 20 fois supérieures à la DJMRH de 400 mg ou 8 mg/kg (sur la base d'un poids corporel de 50 kg) de chloroquine (si extrapolées à la situation thérapeutique des affections rhumatismales).

Chez les rats mâles ayant reçu une dose orale de chloroquine de 5 mg/jour pendant 30 jours (ce qui correspond à un HED inférieur à la DJMRH de la chloroquine), une diminution des taux de testostérone, du poids de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate a été démontrés.

La fertilité a également diminué dans une autre étude chez le rat après 14 jours de traitement intrapéritonéal à 10 mg/kg/jour.

Génotoxicité/Cancérogénicité

Sur la base des études menées, l'hydroxychloroquine ne s'avère pas génotoxique. Aucune étude pertinente de cancérogénicité non clinique sur l'hydroxychloroquine n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau : Lactose monohydraté, Povidone, Amidon de maïs, Stéarate de magnésium.

Enrobage : Hypromellose, Macrogol 4000, Dioxyde de titane, Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Plaquenil sont emballés dans des boîtes de 100 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique : BE043416
Luxembourg : 2008039727 - 0091344

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

Date de première autorisation : 1^{er} février 1962
Date de dernier renouvellement : 22 février 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/025