

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 comprimé pelliculé 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 rétinien (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 (voir rubrique 4.8).

- Risque carcinogène potentiel

Les données expérimentales montrent un risque potentiel de mutations génétiques. 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.

- Dans des cas très exceptionnels, un comportement suicidaire a été rapporté chez des patients traités par hydroxychloroquine.

- Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir lors de l'utilisation d'hydroxychloroquine. Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin si cela se produit.

- 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 cimétidine).

- Vu les analogies structurelles et pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine, l'hydroxychloroquine peut être sujette aux interactions connues de la chloroquine, bien qu'aucun cas spécifique n'ait été rapporté à ce jour. Celles-ci incluent : un renforcement du blocage au niveau de la jonction neuromusculaire par les antibiotiques de la classe des aminoglycosides. L'hydroxychloroquine peut aggraver les symptômes de myasthénie grave et, de ce fait, diminuer l'effet de la néostigmine et de la pyridostigmine.

- 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.

g ;

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.

- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

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

- L'administration concomitante d'hydroxychloroquine et de digoxine peut provoquer une augmentation des taux sériques de digoxine : il faut contrôler soigneusement les taux sanguins de digoxine chez les patients recevant ces deux médicaments en même temps.
- Vu que l'hydroxychloroquine peut renforcer les effets d'un traitement hypoglycémiant, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline ou d'antidiabétiques.
- Il ne semble pas y avoir d'interactions médicamenteuses entre l'hydroxychloroquine et l'or ou la phénylbutazone.
- Médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT/pouvant provoquer une arythmie cardiaque :

L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT, par exemple antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, certains anti-infectieux, en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire (voir sections 4.4 et 4.9). L'halofantrine ne doit pas être utilisée en concomitance avec l'hydroxychloroquine.

-
- Des taux plasmatiques plus élevés de cyclosporine ont été rapportés lors de l'administration concomitante de cyclosporine et d'hydroxychloroquine.

- L'hydroxychloroquine peut abaisser le seuil convulsif. L'administration concomitante d'hydroxychloroquine et d'autres médicaments antimalariques qui abaissent le seuil convulsif (par exemple la méfloquine) peut accroître le risque de convulsions.
- L'activité des antiépileptiques peut être réduite lorsque ceux-ci sont administrés avec l'hydroxychloroquine.
- Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase lorsque l'hydroxychloroquine est administrée en concomitance avec l'agalsidase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien que de nombreuses années d'expérience avec ce médicament n'indiquent pas un risque accru d'effets tératogènes ni de conséquences indésirables pour la grossesse, la sécurité de l'hydroxychloroquine chez la femme enceinte n'a pas été définitivement établie. Un nombre limité de données chez les femmes enceintes (300-1000 issues de grossesse) n'ont pas indiqué de toxicité malformative ou fœto/néonatale.

Seules des données précliniques limitées sont disponibles pour l'hydroxychloroquine ; les données de la chloroquine sont donc prises en compte en raison de leur structure et de leurs propriétés pharmacologiques comparables.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est donc souhaitable d'éviter d'utiliser l'hydroxychloroquine pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel est estimé supérieur aux risques.

Par mesure de précaution, il est donc souhaitable d'éviter d'utiliser l'hydroxychloroquine pendant la grossesse, sauf si le médecin estime que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.

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

Il n'y a pas de données relatives à des études de fertilité humaine.

Seules des données précliniques limitées sont disponibles pour l'hydroxychloroquine ; les données de la chloroquine sont donc prises en compte en raison de leur structure et de leurs propriétés pharmacologiques comparables.

Des études de fertilité chez l'animal ont montré une réduction de la fertilité chez le rat mâle à des doses jugées pertinentes pour les doses cliniques (voir rubrique 5.3). La pertinence pour l'humain n'est pas connue.

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 rétinienne peuvent être asymptomatiques ou se manifester par un champ visuel altéré du fait de scotomes (paracentraux, annulaires périoculaires 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 : des éruptions bulleuses, dont quelques cas de dermatite exfoliative, d'éruptions bulleuses, notamment de très rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, d'éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS) et de photosensibilité, ont été signalés.

De très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés. La PEAG doit être clairement distinguée du psoriasis, bien que l'hydroxychloroquine puisse déclencher une crise de psoriasis. Ces cas peuvent s'accompagner de fièvre et d'une hyperleucocytose. L'évolution est généralement favorable après l'arrêt du traitement.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : Anorexie

Fréquence indéterminée : Hypoglycémie (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

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, 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.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : aplasie médullaire, anémie aplasique, 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 : 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 – Division Vigilance –

EUROSTATION II – Place Victor Horta 40/40 – B-1060 Bruxelles

ou Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be – e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – Bâtiment de Biologie Moléculaire

et de Biopathologie (BBB) – CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois – Rue du Morvan – 54 511

VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX – E-mail: crpv@chru-nancy.fr – Tél: (+33) 3.83.65.60.85/87

– Fax: (+33) 3 83 32 33 44

ou Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments – Allée Marconi – Villa

Louvigny – L-2120 Luxembourg – E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 247-85592 –

Fax: +352 2479 5615

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage en 4-aminoquinoléines 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 aminoquinoléines, 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

L'hydroxychloroquine est bien absorbée.

Distribution

De manière générale, l'hydroxychloroquine produit des taux plasmatiques plus élevés que la chloroquine avec des doses comparables, bien que les différences entre les valeurs mesurées ne sont pas statistiquement significatives pour chaque période considérée.

Biotransformation

Le métabolisme de l'hydroxychloroquine ne diffère de celui de la chloroquine que par la production de deux métabolites amine secondaire. Ces derniers sont ensuite transformés en amines primaires dont la demi-vie est très courte. Une désamination oxydative se produit, avec formation du 4'-aldéhyde, qui est rapidement converti en 4'-acide ou en 4'-alcool. La β -oxydation du 4'-acide entraîne la formation du 2'-acide, qui se divise à son tour pour former l'acide pyruvique et le noyau aminoquinoléine. On ne sait pas encore avec précision ce qui se produit ensuite au niveau du noyau aminoquinoléine ; on n'en retrouve qu'une infime partie dans l'urine, principalement sous forme conjuguée.

Elimination

La demi-vie plasmatique des deux molécules est d'environ 3 jours (96 à 336 heures). Il n'y a pas d'accumulation progressive à la dose quotidienne de 400 mg de sulfate d'hydroxychloroquine.

Les taux plasmatiques et l'excrétion urinaire de la molécule intacte plafonnent à des valeurs respectives de 500 à 700 $\mu\text{g/litre}$ et 55 mg/jour après 3 à 5 semaines. Plus aucune trace du médicament n'est détectée dans les urines huit semaines après l'arrêt du traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Seules des données précliniques limitées sont disponibles pour l'hydroxychloroquine ; les données de la chloroquine sont donc prises en compte en raison de leur structure et de leurs propriétés pharmacologiques comparables :

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, anophtalmie) 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.

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

CCDS v11-12
Basis: Ccbs v10

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE043416

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

Date de première autorisation : 1^{er} février 1962

Date de dernier renouvellement : 13 octobre 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Date d'approbation du texte : 06/2019