

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrPLAQUENIL®

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine

Comprimés, 200 mg, voie orale

USP

Anti-inflammatoire – Antipaludéen – Aminoquinolines

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto ON
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1957

Date de révision :
04 DEC 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277166

sanofi version 17.1 datée 04 Juillet 2024

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, Hématologique	07/2021
7 Mises en garde et précautions, Psychiatrique	07/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	07/2021
7 Mises en garde et précautions, Peau	06/2022
7 Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire	01/2023
7 Mises en garde et précautions, hépatiques/biliaires/pancréatiques	07/2023
7 Mises en garde et précautions, musculosquelettique	11 2023
7 Mises en garde et précautions, rein	07/2023
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	07/2023

TABLE DE MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE..... 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées..... 4

2 CONTRE-INDICATIONS..... 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques..... 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique..... 5

4.5 Dose oubliée..... 7

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières..... 17

7.1.1 Femmes enceintes 17

7.1.2 Allaitement 17

7.1.3 Enfants..... 18

7.1.4 Personnes âgées 18

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
10.1	Mode d'action.....	34
10.3	Pharmacocinétique	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		36
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES	37
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PLAQUENIL (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux discoïde et disséminé chez des patients adultes qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à des médicaments dont le potentiel d'effets indésirables graves est moins grand.
- le traitement de suppression et le traitement des crises aiguës du paludisme dû à *P. vivax*, à *P. malariae*, à *P. ovale* et à des souches sensibles de *P. falciparum*. PLAQUENIL est inactif contre les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax*, de *P. malariae* et de *P. ovale* et, par conséquent, ne prévient ni l'infection en administration prophylactique ni la récurrence d'infection par ces organismes. PLAQUENIL est hautement efficace comme supprimeur des crises aiguës chez les personnes atteintes de paludisme à *vivax* ou *malariae* et allonge notablement l'intervalle entre le traitement et la rechute. Chez les patients infectés par *P. falciparum*, PLAQUENIL abolit la crise aiguë et guérit complètement l'infection, à moins que celle-ci ne soit due à une souche résistante de *P. falciparum* (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, *Paludisme*).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : PLAQUENIL est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité de PLAQUENIL pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Polyarthrite rhumatoïde). L'innocuité et l'efficacité de PLAQUENIL chez les enfants n'ont pas été établies dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé (voir 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les essais cliniques sur PLAQUENIL ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des adultes plus jeunes. PLAQUENIL peut prolonger l'intervalle QTc, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents, ce qui peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointes. Les facteurs de risque de torsade de pointes dans la population générale comprennent l'âge ≥ 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, *Variations électrocardiographiques et arythmies cardiaques possibles*). Une extrême prudence doit être prise lors de l'utilisation de PLAQUENIL chez les patients âgés de ≥ 65 ans en raison de la toxicité du médicament, de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence d'affections ou de traitements concomitants chez cette population (voir 7.1.4 Personnes âgées).

1.2.1 Personnes âgées

).

2 CONTRE-INDICATIONS

PLAQUENIL est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de rétinopathie préexistante.
- les patients présentant une hypersensibilité connue aux amino-4 quinoléines.
- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- les enfants de moins de 6 ans (les comprimés de 200 mg ne sont pas adaptés à un poids corporel < 35 kg) (voir 7.1.3 Enfants).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'utilisation du poids corporel absolu pour déterminer la posologie pourrait entraîner un surdosage; la dose quotidienne ne doit pas dépasser 6,5 mg (sous forme d'un sel)/kg de poids corporel idéal (maigre). Les doses supérieures à la dose quotidienne recommandée augmentent fortement le risque de toxicité rétinienne et d'arythmies cardiaques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Ophtalmologique).
- PLAQUENIL doit être arrêté si des signes et symptômes de cardiomyopathie se développent, chez les patients qui développent des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire polymorphe, des signes / symptômes d'arythmie grave, une hypoglycémie sévère, des troubles sanguins sévères, une faiblesse musculaire ou des réactions extrapyramidales. La posologie de PLAQUENIL peut devoir être temporairement réduite chez les patients qui développent des troubles de l'accommodation et un trouble de la vision qui ne sont pas autolimitants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Conduite de véhicules et utilisation de machines, Endocrinien/métabolisme, Hématologique, Musculo-squelettique et Neurologique).
- Les doses indiquées ci-dessous sont exprimées en termes de sulfate d'hydroxychloroquine. Un comprimé de 200 mg équivaut à 155 mg base. Chaque dose doit être prise avec un repas ou un verre de lait.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Polyarthrite rhumatoïde

Le composé a une action cumulative et il lui faut plusieurs semaines pour exercer ses effets thérapeutiques bénéfiques, alors que des effets indésirables mineurs peuvent se produire assez

tôt. Il peut falloir plusieurs mois de traitement avant d'obtenir les effets maximaux. S'il ne se produit pas d'amélioration objective (par exemple, une diminution de l'enflure des articulations, une mobilité accrue) dans les 6 mois, il convient de cesser l'administration du médicament. L'innocuité du médicament en cas de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie.

Posologie initiale – *Chez les adultes*, de 400 à 600 mg par jour. Chez un petit nombre de patients, les effets indésirables peuvent nécessiter une réduction temporaire de la dose initiale. En général, après 5 à 10 jours, la dose peut être graduellement augmentée jusqu'au niveau de réponse optimal, souvent sans retour des effets indésirables.

Posologie d'entretien – Lorsqu'on obtient une bonne réponse (habituellement en 4 à 12 semaines), la posologie est réduite de 50 % et maintenue au niveau d'entretien acceptable de 200 à 400 mg par jour. On a signalé que l'incidence de rétinopathie était plus élevée si on dépassait la dose d'entretien.

En cas de rechute après le retrait du médicament, on peut reprendre le traitement ou le poursuivre par intermittence, en l'absence de contre-indication oculaire.

Traitement d'association : On peut utiliser PLAQUENIL en toute sécurité et efficacement en association avec des corticostéroïdes, des salicylates, des AINS et du méthotrexate, ainsi que d'autres agents thérapeutiques de deuxième intention. En général, on peut réduire graduellement la dose des corticostéroïdes et des salicylates ou les éliminer complètement après plusieurs semaines d'utilisation. Pour diminuer graduellement la dose des stéroïdes, on la réduit tous les 4 ou 5 jours de la manière suivante : réduction de 5 à 15 mg au maximum pour la cortisone; de 5 à 10 mg pour l'hydrocortisone; de 1 à 2,5 mg pour la prednisolone et la prednisone; de 1 à 2 mg pour la méthylprednisolone et la triamcinolone; de 0,25 à 0,5 mg pour la dexaméthasone. Aucune combinaison de dose définitive n'a été établie.

Lupus érythémateux

Initialement, la dose *adulte* moyenne est de 400 mg, 1 ou 2 fois par jour. Cette dose peut être maintenue pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, selon la réponse du patient. Pour le traitement d'entretien prolongé, une dose plus faible, de 200 à 400 mg par jour, suffit. On a signalé que l'incidence de rétinopathie était plus élevée si on dépassait cette dose d'entretien.

Paludisme

Suppression – *Chez les adultes*, 400 mg le même jour, exactement, de chaque semaine. *Chez les enfants (6 ans et plus)*, la dose hebdomadaire de suppression est de 5 mg base/kg, mais ne devrait pas dépasser la dose adulte, quel que soit le poids corporel.

Un traitement de suppression devrait commencer 2 semaines avant l'exposition. S'il n'est pas administré avant l'exposition, administrer une dose d'attaque initiale de 800 mg aux adultes ou de 10 mg base/kg aux enfants, en 2 doses fractionnées à 6 heures d'intervalle. Le traitement de suppression doit être poursuivi pendant 8 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

Traitement des crises aiguës – *Chez les adultes*, une dose d'attaque initiale de 800 mg, suivie de 400 mg 6 à 8 heures plus tard. Ensuite, dose de 400 mg chacun des 2 jours suivants, pour un total de 2 g de sulfate d'hydroxychloroquine ou de 1,55 g base. Ou encore, l'administration d'une dose unique de 800 mg s'est également montrée efficace. La posologie pour les adultes peut être calculée également en fonction du poids corporel.

Pour les enfants (6 ans et plus) – On calcule la posologie de préférence en fonction du poids corporel. Une dose totale de 25 mg base/kg est administrée au cours de 3 jours, de la manière suivante :

Première dose : 10 mg base/kg (ne pas dépasser 620 mg base)

Deuxième dose : 5 mg base/kg 6 heures après la première dose
(ne pas dépasser 310 mg base)

Troisième dose : 5 mg base/kg 18 heures après la deuxième dose

Quatrième dose : 5 mg base/kg 24 heures après la troisième dose

Pour la guérison radicale du paludisme à *vivax* et à *malariae* – un traitement concomitant par un amino-8 quinoléine est nécessaire.

Posologie pour les populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique : PLAQUENIL doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, puisqu'une réduction de la dose pourrait se révéler nécessaire dans cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Patients atteints d'insuffisance rénale : PLAQUENIL doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, puisqu'une réduction de la dose pourrait se révéler nécessaire dans cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Femmes enceintes : L'emploi de PLAQUENIL doit être évité durant la grossesse sauf si, de l'avis du professionnel de la santé, les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour chaque patiente (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre le plus tôt possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant le moment prévu pour la dose suivante. En pareil cas, il doit sauter la dose oubliée et prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle. Il faut informer le patient qu'il **ne doit jamais doubler sa dose** (voir 5 SURDOSAGE).

5 SURDOSAGE

Le surdosage par les amino-4 quinoléines est dangereux, en particulier chez les nourrissons, car des doses aussi faibles que 1 ou 2 g se sont révélées fatales

Symptômes

Les amino-4 quinoléines sont très rapidement et complètement absorbées après l'ingestion et les symptômes de toxicité en cas de surdosage accidentel peuvent apparaître dans les 30 minutes. Ces symptômes sont les suivants : maux de tête, somnolence, troubles visuels, collapsus cardiovasculaire, hypokaliémie et convulsions, troubles du rythme et de la conduction, y compris allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie et fibrillation ventriculaire, élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle PR, bradyarythmies, trouble du rythme nodal et bloc auriculo-ventriculaire, suivis d'un arrêt respiratoire et cardiaque soudain et potentiellement fatal. **Une attention immédiate est requise, car ces effets peuvent se manifester peu après un surdosage.**

Tout patient en situation de surdosage aigu doit être gardé sous étroite surveillance (p. ex. surveillance par ECG) et recevoir un traitement symptomatique et de soutien. L'ECG peut révéler une paralysie auriculaire, un rythme nodal, un temps de conduction intraventriculaire prolongé et une bradycardie progressive aboutissant à une fibrillation ou à un arrêt ventriculaire.

Traitement

Le traitement est symptomatique et doit être rapide, avec évacuation immédiate du contenu de l'estomac par vomissements (à domicile, avant le transport à l'hôpital) ou par lavage gastrique, jusqu'à ce que l'estomac soit complètement vide. L'introduction de charbon activé en poudre par sonde gastrique après le lavage et dans les 30 minutes suivant l'ingestion des comprimés peut inhiber encore davantage l'absorption intestinale du médicament. Pour être efficace, la dose de charbon activé devrait être au moins 5 fois la dose d'hydroxychloroquine ingérée. Maîtriser les convulsions avant de tenter un lavage gastrique. Si les convulsions sont dues à une stimulation cérébrale, essayer d'administrer avec prudence un barbiturique à durée d'action très brève; si elles sont dues à une anoxie, il faut les corriger par l'administration d'oxygène, par la respiration artificielle ou encore, en cas d'état de choc avec hypotension, par un traitement vasopresseur. Étant donné l'importance du soutien respiratoire, on a recommandé aussi l'intubation trachéale et la trachéostomie, suivies d'un lavage gastrique. On a aussi eu recours à l'exsanguino-transfusion pour réduire la concentration d' amino-4 quinoléine dans le sang.

On devrait envisager d'administrer du diazépam par voie parentérale, car des études ont signalé son effet bénéfique pour inverser la cardiotoxicité de la chloroquine.

Il convient de continuer de surveiller étroitement pendant au moins 6 heures un patient qui a survécu à la phase aiguë et qui est asymptomatique. Il peut falloir l'obliger à absorber des liquides et lui administrer une quantité suffisante de chlorure d'ammonium pendant quelques jours pour acidifier l'urine et favoriser l'excrétion urinaire.

En cas de symptômes de toxicité graves dus à un surdosage ou à une sensibilité, on suggère d'administrer du chlorure d'ammonium (8 g par jour en doses fractionnées pour les adultes) pendant 3 ou 4 jours par semaine pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, car l'acidification de l'urine augmente l'excrétion rénale des amino-4 quinoléines de 20 % à 90 %. Toutefois, il faut faire preuve de prudence dans le cas des patients présentant une insuffisance de la fonction rénale ou une acidose métabolique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 200 mg	Amidon de maïs, cire de carnauba, encre noire, hydrogénophosphate de calcium, Opadry® blanc YS-I-7443, polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium.

Description

PLAQUENIL (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) est présenté en comprimés pelliculés blancs ou blanchâtres, en forme d'arachide, contenant 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine (équivalent à 155 mg base), avec PLAQUENIL imprimé en noir sur un côté.

Disponible en flacons de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des troubles gastro-intestinaux ou neurologiques, qui sont sensibles à la quinine, ou qui sont atteints de porphyrie.

Paludisme

PLAQUENIL est inefficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et il est inactif contre les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Par conséquent, il ne peut ni prévenir l'infection par ces organismes en administration prophylactique, ni empêcher une récurrence d'infection (voir 1 INDICATIONS).

Carcinogénèse et mutagénèse

On n'a pas mené d'études de longue durée chez l'animal afin d'évaluer son pouvoir carcinogène (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les données obtenues chez l'humain ne suffisent pas à écarter la possibilité d'un risque accru de cancer chez les patients recevant un traitement de longue durée.

Cardiovasculaire

Myocardiopathie

Des cas de myocardiopathie entraînant une insuffisance cardiaque, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par PLAQUENIL. Dans plusieurs cas, la biopsie endomyocardique a montré une association entre la cardiomyopathie et la phospholipidose en l'absence d'inflammation, d'infiltration ou de nécrose. La phospholipidose induite par le médicament peut se produire dans d'autres systèmes d'organes. **PLAQUENIL doit être cessé s'il y a apparition de signes et symptômes d'une myocardiopathie.** Il convient d'envisager une toxicité chronique en présence d'un diagnostic de trouble de la conduction (bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire) ou d'hypertrophie biventriculaire (voir 5 SURDOSAGE et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles cardiaques). Surveiller la fonction cardiaque si cliniquement indiqué pendant le traitement. Interrompre le traitement par PLAQUENIL si une cardiotoxicité est soupçonnée ou démontrée par biopsie tissulaire.

Variations électrocardiographiques et arythmies cardiaques possibles

PLAQUENIL peut allonger les intervalles PR et QTc, et prolonger la durée du complexe QRS surtout chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Des effets indésirables graves, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par PLAQUENIL, notamment des arythmies ventriculaires, des blocs cardiaques, une fibrillation auriculaire et des torsades de pointe (voir 5 SURDOSAGE, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles cardiaques, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'allongement de l'intervalle QTc peut majorer le risque d'arythmies ventriculaires, dont les torsades de pointe qui peuvent être asymptomatiques ou se manifester sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives. Si elles sont soutenues, les torsades de pointe peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque. **Il faudra mettre fin au traitement par PLAQUENIL définitivement à l'apparition de torsades de pointe, d'une tachycardie ventriculaire polymorphe ou de signes ou de symptômes d'arythmie grave. En cas de soupçons de complications cardiaques imputables à PLAQUENIL, il convient de cesser le traitement.**

PLAQUENIL ne doit pas être administré aux patients qui présentent déjà un allongement de l'intervalle QTc (p. ex. dans les cas de syndrome du QT long congénital ou acquis) ou un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré. Avant d'entreprendre un traitement par ce médicament, il faut corriger tout déséquilibre électrolytique (p. ex. hypokaliémie,

hypomagnésémie ou hypocalcémie). Une extrême prudence s'impose au moment d'amorcer un traitement par PLAQUENIL chez des patients présentant d'autres facteurs de risque de torsades de pointe.

Les facteurs de risque de torsades de pointe dans la population générale comprennent, entre autres, les suivants : le sexe féminin, un âge de 65 ans ou plus, un intervalle QT ou QTc allongé d'entrée de jeu, la présence de variantes génétiques perturbant les canaux ioniques du cœur ou les protéines régulatrices, notamment les syndromes du QT long congénitaux, des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant la cinquantaine, la présence d'une cardiopathie (p. ex. ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, myocardiopathie, troubles de la conduction cardiaque), des antécédents d'arythmie, la présence de perturbations électrolytiques ou d'affections entraînant de telles perturbations (p. ex. vomissements persistants, troubles de l'alimentation), la présence de bradycardie, des incidents neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, AVC, traumatisme crânien), le diabète sucré et une maladie du système nerveux autonome.

L'emploi concomitant de PLAQUENIL et d'autres médicaments risquant d'allonger les intervalles QTc et PR ou de prolonger le complexe QRS doit être évité ou entrepris avec la plus grande prudence (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Avant de prescrire de l'azithromycine ou d'autres antibiotiques macrolides à un patient qui prend PLAQUENIL, veuillez soupeser les bienfaits et les risques, en raison du potentiel accru de manifestations et de mortalité cardiovasculaires (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Plus la concentration de PLAQUENIL est élevée, plus l'allongement des intervalles QTc et PR ou la prolongation du complexe QRS observés avec cet agent peuvent être prononcés. C'est pourquoi il ne faut pas dépasser la dose recommandée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 5 SURDOSAGE).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est recommandé de conseiller aux patients sous traitement par PLAQUENIL (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) de ne pas conduire ni d'utiliser de machines, car PLAQUENIL peut perturber l'accommodation et brouiller la vision. Si ces troubles ne sont pas spontanément résolutifs, il peut se révéler nécessaire de réduire momentanément la posologie (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que PLAQUENIL provoque une hypoglycémie grave, y compris une perte de conscience qui pourrait mettre en danger la vie des patients traités avec ou sans médicaments antidiabétiques. Il faudrait mettre en garde les patients traités par PLAQUENIL à propos des risques d'hypoglycémie et de l'apparition de signes et symptômes associés. Si les patients présentent des signes cliniques évocateurs d'hypoglycémie lors du traitement par PLAQUENIL, ils devraient faire vérifier leur glycémie et revoir, au besoin, l'utilité de ce traitement. Dans les cas d'hypoglycémie grave, il faut cesser l'administration de PLAQUENIL et envisager un autre traitement. Lorsque les patients utilisent PLAQUENIL en concomitance avec des antidiabétiques, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline ou d'antidiabétiques étant donné que PLAQUENIL peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hématologique

Il convient d'effectuer un hémogramme périodique chez les patients sous traitement prolongé, à cause du risque de dépression de la moelle osseuse, notamment une anémie aplasique, une agranulocytose, une leucopénie ou une thrombocytopénie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). En présence d'un trouble hématologique grave n'ayant aucun lien avec l'affection traitée, il faut cesser l'administration du médicament.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il faut surveiller les signes d'anémie hémolytique et faire preuve de prudence chez les patients qui ont un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Hépatique/biliaire/pancréatique

PLAQUENIL doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie hépatique ou d'alcoolisme, chez lesquels une réduction de la posologie peut être nécessaire, ou en association avec des médicaments hépatotoxiques connus. Quelques cas de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques et d'insuffisance hépatique fulminante ont été signalés (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Posologie pour les populations particulières, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles hépatobiliaires, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'emploi de PLAQUENIL chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, de même qu'en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP2C8 ou de la CYP3A4, peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique d'hydroxychloroquine dont l'ampleur sera fonction de la gravité de cette altération et de l'activité de l'inhibiteur utilisé (voir 4.2 Dose recommandée et

modification posologique, Posologie pour les populations particulières, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatotoxicité

Des cas graves de lésions hépatiques induites par le médicament (DILI), y compris des lésions hépatocellulaires, une hépatite aiguë avec cholestase et une insuffisance hépatique fulminante (y compris des cas mortels), ont été signalés pendant l'utilisation de PLAQUENIL. Certains de ces cas pourraient être associés à des facteurs de risque comme une maladie hépatique préexistante (p. ex., troubles hépatobiliaires, hépatite virale aiguë) ou des affections prédisposantes comme un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase ou des médicaments hépatotoxiques concomitants.

Une évaluation clinique rapide et la mesure des tests de la fonction hépatique doivent être effectuées chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique, et répétées si cliniquement indiqué.

Pour les patients présentant des anomalies significatives de la fonction hépatique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES), les professionnels de la santé doivent évaluer les avantages/risques de la poursuite du traitement. Si des maladies hépatiques actives ou des élévations inexplicables des transaminases se développent pendant le traitement, il faut arrêter le traitement par PLAQUENIL.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Selon des données limitées, la réactivation du virus de l'hépatite B a été signalée chez des patients traités par l'hydroxychloroquine administrée individuellement ou plus souvent en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Surveillance et tests de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des évaluations électrocardiographiques avant et périodiquement pendant le traitement par PLAQUENIL. Une surveillance encore plus étroite est préférable si PLAQUENIL est administré à des patients dont l'ECG comporte des anomalies d'entrée de jeu ou qui reçoivent d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc ou PR, ou une prolongation du complexe QRS. L'équilibre électrolytique doit également être vérifié périodiquement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Une évaluation périodique de la formule sanguine complète doit être effectuée chez les patients nécessitant un traitement prolongé par PLAQUENIL (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Musculo-squelettique

Des cas de myopathie squelettique ou de neuropathie aboutissant à une faiblesse et à une atrophie des groupes musculaires proximaux, à une dépression des réflexes tendineux et à une

conduction nerveuse anormale ont été observés. Des biopsies musculaires et nerveuses ont montré la présence de corps cellulaires et une atrophie des fibres musculaires s'accompagnant de modifications vacuolaires. Il convient d'interroger et d'examiner périodiquement les patients recevant cette préparation à long terme. On doit en particulier examiner la fonction du muscle squelettique et les réflexes tendineux, rotulien et achilléen pour déceler tout signe de faiblesse musculaire. En cas de faiblesse musculaire, il faut cesser l'administration du médicament (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles des muscles squelettiques et du tissu conjonctif).

Aggravation de la myasthénie grave

Une aggravation des symptômes de myasthénie grave (c.-à-d. faiblesse des muscles squelettiques, essoufflement, dysphagie, diplopie, etc.) a été signalée chez des patients myasthéniques recevant un traitement par hydroxychloroquine.

Myopathie ou neuropathie des muscles squelettiques

Les biopsies musculaires et nerveuses ont montré une phospholipidose associée. La phospholipidose induite par le médicament peut survenir dans d'autres systèmes d'organes. Surveiller la force musculaire et les réflexes tendineux profonds pendant le traitement. Interrompre la prise de PLAQUENIL si une toxicité musculaire ou nerveuse est soupçonnée ou démontrée par biopsie tissulaire.

Neurologique

Des réactions extrapyramidales ont été rapportées chez les patients prenant PLAQUENIL (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles du système nerveux). Les symptômes peuvent persister chez certains patients après l'arrêt du traitement.

Ophtalmologique

On a observé des lésions rétinienne irréversibles chez certains patients ayant suivi un traitement de longue durée ou à fortes doses d'acide 4-quinoléinique contre le lupus érythémateux discoïde ou disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde. Avant de commencer un traitement de longue durée, il convient donc de faire un examen ophtalmoscopique soigneux des 2 yeux pour évaluer l'acuité visuelle, le champ visuel central et la vision des couleurs ainsi qu'un examen du fond de l'œil. Par la suite, on doit refaire l'examen 1 fois par an au moins.

La toxicité rétinienne est largement liée à la dose. Le risque de lésion rétinienne est faible aux doses quotidiennes ne dépassant pas 6,5 mg/kg de poids corporel idéal (maigre). Les doses supérieures à la dose quotidienne recommandée augmentent fortement le risque de toxicité rétinienne. Les facteurs de risque importants de rétinopathie toxique signalés au cours du traitement à long terme (≥ 5 ans) par l'hydroxychloroquine comprennent des doses quotidiennes supérieures à 6,5 mg/kg de poids corporel réel (base de 5 mg/kg), un débit de filtration glomérulaire inférieur à la normale, une durée d'utilisation supérieure à cinq ans et un

traitement simultané par le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser PLAQUENIL en concomitance avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène.

Un examen ophtalmologique soigneux doit être effectué plus fréquemment et être adapté au patient dans les situations suivantes :

- dose quotidienne dépassant 6,5 mg (sous forme d'un sel)/kg de poids corporel idéal (maigre). Le poids corporel absolu utilisé comme guide posologique pourrait se traduire par un surdosage chez les obèses;
- insuffisance rénale;
- dose cumulée supérieure à 200 g (sous forme d'un sel);
- personne âgée;
- acuité visuelle réduite.

En présence d'indications d'anomalie de l'acuité visuelle, du champ visuel ou des zones maculaires de la rétine (par exemple, changement pigmentaire, perte du reflet fovéal) ou de symptômes visuels (par exemple, stries et éclairs lumineux, vision anormale des couleurs) qui ne peuvent être complètement expliqués par une difficulté d'accommodation ou par des opacités cornéennes, il convient d'arrêter immédiatement l'administration du médicament. Le patient devrait être surveillé étroitement pour déceler une évolution possible de ces anomalies. Les altérations de la rétine (et les troubles visuels) peuvent évoluer même après l'arrêt du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles des yeux).

Les méthodes recommandées pour le diagnostic précoce de la rétinopathie sont : 1) l'examen du fond de l'œil pour déceler les perturbations pigmentaires fines ou la perte du reflet fovéal et 2) les examens du champ visuel central (avec un petit objet rouge) pour l'évaluation d'un scotome péricentral ou paracentral ou la détermination de seuils rétinien au rouge. Les symptômes visuels inexpliqués, tels les stries ou les éclairs lumineux, devraient être aussi considérés comme des manifestations possibles d'une rétinopathie.

Psychiatrique

Des comportements suicidaires et des troubles psychiatriques ont été signalés chez certains patients traités par PLAQUENIL (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles psychiatriques, et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Troubles psychiatriques). Les effets secondaires d'ordre psychiatrique surviennent généralement au cours du premier mois de traitement par PLAQUENIL et des cas ont été signalés chez des patients qui n'avaient aucun antécédent de troubles psychiatriques. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent des symptômes psychiatriques durant le traitement.

Rénal

PLAQUENIL doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez qui une réduction de la posologie peut être nécessaire, ainsi que chez ceux qui prennent des médicaments connus pour affecter cet organe. Compte tenu de la longue demi-vie de l'hydroxychloroquine, il pourrait être justifié de surveiller l'apparition de réactions défavorables chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou terminale pendant et après leur traitement (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Posologie pour les populations particulières, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des cas de protéinurie avec ou sans réduction modérée du débit de filtration glomérulaire ont été signalés avec l'utilisation de PLAQUENIL. La biopsie rénale a révélé une phospholipidose sans dépôts immunitaires, une inflammation et/ou une augmentation de la cellularité. Les professionnels de la santé doivent considérer la phospholipidose comme une cause possible de lésion rénale chez les patients atteints de troubles sous-jacents du tissu conjonctif qui reçoivent PLAQUENIL. La phospholipidose induite par le médicament peut survenir dans d'autres systèmes d'organes. Interrompre le traitement par PLAQUENIL si une toxicité rénale est soupçonnée ou démontrée par biopsie tissulaire.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Des études menées chez l'animal ont révélé que la chloroquine inhibe la fertilité masculine (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Il n'existe pas suffisamment de données sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez l'être humain.

Peau

Réactions cutanées sévères

Des cas de réactions cutanées sévères, y compris une réaction médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), une pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées chez des patients traités par l'hydroxychloroquine. Il est possible que les patients présentant une réaction cutanée grave doivent être hospitalisés, car ces affections peuvent mettre en jeu le pronostic vital et être fatales. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées graves et être suivis de près. Il faut surveiller les signes de réactions cutanées graves, en particulier chez les patients qui reçoivent un médicament également susceptible de provoquer une dermatite. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée sévère sont décelés chez un patient, il faut immédiatement mettre fin au traitement par l'hydroxychloroquine et envisager un autre traitement.

Aggravation du psoriasis et de la porphyrie

PLAQUENIL peut provoquer une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette affection ne doit toutefois pas être confondue avec le psoriasis, bien que PLAQUENIL puisse déclencher une crise psoriasique. La PEAG peut s'accompagner de fièvre et d'hyperleucocytose. L'emploi de PLAQUENIL est déconseillé pour le traitement du psoriasis ou de la porphyrie, car il risque de les exacerber. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de psoriasis. L'issue est habituellement favorable une fois le traitement abandonné.

Le risque d'hépatotoxicité pourrait être accru chez les patients présentant une porphyrie cutanée tardive (PCT).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de PLAQUENIL doit être évité pendant la grossesse sauf si, de l'avis du professionnel de la santé, les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour chaque patiente.

Il convient de noter que les amino-4 quinoléines à doses thérapeutiques ont été associées à des lésions du système nerveux central, notamment une ototoxicité (toxicité auditive et vestibulaire, surdité congénitale), des hémorragies rétiniennes et une anomalie de la pigmentation rétinienne chez le fœtus.

L'hydroxychloroquine traverse le placenta. Bien qu'on dispose de peu de données sur les effets toxiques de l'hydroxychloroquine sur la reproduction, l'administration de fortes doses de chloroquine (dont la structure et les propriétés pharmacologiques sont similaires à celles de l'hydroxychloroquine) à des rates gravides a été associée à des cas de mortalité embryonnaire et à des malformations oculaires chez la progéniture (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Lorsque l'hydroxychloroquine utilisée en traitement à long terme pour des maladies auto-immunes : les données d'une étude de cohorte populationnelle (Huybrechts et al. 2021) incluant 2045 grossesses exposées à l'hydroxychloroquine suggèrent un faible risque accru de malformations congénitales majeures associées à l'exposition à l'hydroxychloroquine au cours du premier trimestre de grossesse (n = 112 événements). Le risque relatif (RR) ajusté était de 1,26 (intervalle de confiance à 95 % : 1,04 à 1,54).

Une surveillance étroite de la grossesse est recommandée pour la détection précoce des malformations congénitales. Les études épidémiologiques et cliniques dont on dispose comportent des limites méthodologiques, entre autres la petite taille de l'échantillon et le plan de l'étude.

7.1.2 Allaitement

Il convient d'être prudent en utilisant PLAQUENIL durant l'allaitement, car il est excrété en petites quantités (environ 2 % de la dose administrée à la mère après correction en fonction du

poids corporel) dans le lait maternel et les nourrissons sont extrêmement sensibles aux effets toxiques des amino-4 quinoléines. Il existe très peu de données sur l'innocuité de l'hydroxychloroquine chez le nourrisson lorsque cette substance est utilisée de façon prolongée chez la mère. Le médecin prescripteur doit soupeser les risques et les bienfaits de l'emploi de cet agent pendant l'allaitement en tenant compte de l'indication et de la durée du traitement.

Même si l'hydroxychloroquine est excrétée dans le lait maternel, elle ne l'est toutefois pas en quantité suffisante pour protéger le nourrisson contre le paludisme. Il faudra donc avoir recours à une chimioprophylaxie distincte pour l'enfant.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans les cas de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux disséminé chez les enfants. Les enfants sont particulièrement sensibles aux amino-4 quinoléines. La majorité des décès signalés font suite à l'ingestion accidentelle de chloroquine, parfois en petites doses. Il convient de rappeler fortement aux patients qu'ils doivent tenir ces médicaments hors de la portée des enfants (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 5 SURDOSAGE).

7.1.4 Personnes âgées

Les essais cliniques sur PLAQUENIL ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des adultes plus jeunes. Néanmoins, comme une bonne partie de la dose est excrétée par les reins, le risque de réaction toxique à ce médicament peut être plus marqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les personnes âgées, on devrait généralement amorcer le traitement à la plus faible dose recommandée, en tenant compte de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence d'affections ou de traitements concomitants chez cette population de patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'échelle de fréquence suivante, conçue par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), est utilisée, le cas échéant : événement très fréquent ($\geq 10\%$); fréquent (≥ 1 à $< 10\%$); peu fréquent ($\geq 0,1$ à $< 1\%$); rare ($\geq 0,01$ à $< 0,1\%$) et très rare

(< 0,01 %); fréquence inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Troubles du sang et du système lymphatique

Fréquence inconnue : Dépression de la moelle osseuse, anémie, anémie aplasique, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Troubles cardiaques

Fréquence inconnue : Myocardiopathie pouvant entraîner une insuffisance cardiaque et dans certains cas le décès du patient.

Il convient d'envisager une toxicité chronique en cas de trouble de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou d'hypertrophie biventriculaire. L'arrêt du médicament peut se traduire par un rétablissement (voir 5 SURDOSAGE, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

PLAQUENIL allonge les intervalles QT et PR, et prolonge le complexe QRS, ce qui peut provoquer de l'arythmie. On a signalé des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes chez des patients traités par PLAQUENIL (voir 5 SURDOSAGE, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges, acouphènes.

Fréquence inconnue : Perte de l'ouïe (parfois irréversible).

Troubles des yeux

Fréquent : Vision floue due à une perturbation de l'accommodation réversible et dépendant de la dose reçue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Peu fréquent : Maculopathies qui peuvent être irréversibles.

Rétinopathie accompagnée de changement de pigmentation et d'altérations du champ visuel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique). Dans sa forme initiale, la rétinopathie semble réversible après l'arrêt de l'administration du médicament. Toutefois, si on la laisse se développer, il peut y avoir un risque d'évolution même après l'arrêt du traitement.

Les altérations de la rétine peuvent être initialement asymptomatiques ou se traduire par une vision scotomateuse avec atteinte paracentrale ou péricentrale annulaire, un scotome temporal, une vision anormale des couleurs, une réduction de l'acuité visuelle, la cécité nocturne, de la difficulté à lire ou une tendance à sauter des mots.

Altération de la cornée, en particulier œdèmes et opacités. Ces altérations peuvent être asymptomatiques, mais peuvent aussi causer des perturbations comme des halos surtout la nuit, une vision floue, des troubles de la vision ou une photophobie. Elles peuvent être passagères ou sont réversibles à l'arrêt du traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Fréquence inconnue : Dégénérescence maculaire (qui peut être irréversible).

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : Douleur abdominale, nausées.

Fréquent : Diarrhée, vomissements.

En général, ces symptômes disparaissent immédiatement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : Anomalie des tests d'exploration de la fonction hépatique.

Fréquence inconnue : Insuffisance hépatique fulminante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Fréquent : Anorexie (en général, ce symptôme disparaît immédiatement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement).

Fréquence inconnue : Hypoglycémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

PLAQUENIL peut exacerber la porphyrie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Troubles des muscles squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : Troubles moteurs sensoriels

Fréquence inconnue : Paralysie des muscles squelettique, myopathie squelettique ou neuromyopathie aboutissant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes musculaires proximaux, dépression des réflexes tendineux, résultats anormaux aux tests de conduction nerveuse. La myopathie peut être réversible après l'arrêt du médicament, mais le rétablissement peut demander de nombreux mois (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique).

Troubles du système nerveux

Fréquent : Maux de tête.

Peu fréquent : Étourdissements.

Fréquence inconnue : Convulsions. Réactions extrapyramidales telles que akathisie, dystonie, dyskinésie, troubles de la marche, tremblements.

Troubles psychiatriques

Fréquent : Labilité affective/émotionnelle.

Peu fréquent : Nervosité, irritabilité.

Fréquence inconnue : Psychose, comportements suicidaires, idées suicidaires.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquence indéterminée : Phospholipidose rénale entraînant une lésion rénale (voir 7 **Error!**

Reference source not found., Rénal) .

Troubles cutanés et sous-cutanés

Fréquent : Éruptions cutanées, prurit.

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

Fréquence inconnue : Érythème polymorphe, photosensibilité, dermatite exfoliatrice, éruption urticarienne, morbilliforme, lichéniforme, maculopapuleuse, purpurique, érythème annulaire centrifuge, syndrome de Sweet et réactions cutanées sévères, y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

La fréquence des effets indésirables observés après la mise en marché ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Troubles psychiatriques

Dépression, hallucinations, anxiété, agitation, confusion, délires, manie et troubles du sommeil.

Troubles hépatobiliaires

Fréquence inconnue : lésion hépatique induite par le médicament (LHIM) comprenant les lésions hépatocellulaires et l'hépatite aiguë.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments entraînant un allongement des intervalles PR et QTc ou la prolongation du complexe QRS

PLAQUENIL peut provoquer un allongement des intervalles PR et QTc et une prolongation du complexe QRS, qui sont proportionnels à la concentration de cet agent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). L'emploi concomitant de PLAQUENIL et d'autres médicaments risquant d'allonger les intervalles QTc et PR ou de prolonger le complexe QRS commande la plus grande prudence. Il serait bon de consulter des sources documentaires actualisées sur les médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou PR et qui prolongent le complexe QRS.

Antibiotiques macrolides

Des données tirées d'études observationnelles ont révélé que l'administration concomitante d'hydroxychloroquine et d'azithromycine à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est associée à un risque accru de manifestations et de mortalité cardiovasculaires. Il faut donc sopeser attentivement les bienfaits et les risques avant de prescrire de l'azithromycine à un patient qui prend de l'hydroxychloroquine. Il convient également de prendre en considération les bienfaits et les risques avant de prescrire d'autres antibiotiques macrolides à un patient qui reçoit de l'hydroxychloroquine en raison d'un risque semblable lorsque l'hydroxychloroquine est administrée en concomitance avec ces médicaments.

L'halofantrine ne doit pas être administrée avec PLAQUENIL.

Médicaments perturbant l'équilibre électrolytique

Il est conseillé de faire preuve de prudence si PLAQUENIL est employé avec des médicaments susceptibles d'abaisser les concentrations d'électrolytes et de consulter des sources documentaires actualisées à ce propos.

Le tableau qui suit présente les interactions médicamenteuses potentielles avec PLAQUENIL. Notons que cette liste n'est pas exhaustive. On devrait également faire preuve de prudence lors de l'utilisation de PLAQUENIL chez des patients qui prennent des médicaments susceptibles de provoquer des réactions oculaires ou cutanées indésirables (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie et Peau).

Interactions pharmacocinétiques

In vitro, l'hydroxychloroquine est biotransformée par la CYP2C8, la CYP3A4 et la CYP2D6, ainsi que par FMO-1 et MAO-A, sans implication majeure d'une seule enzyme ou CYP (voir section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les inhibiteurs et les inducteurs de la CYP2C8 et de la CYP3A4 pourraient donc affecter l'exposition à l'hydroxychloroquine.

L'hydroxychloroquine inhibe la CYP2D6 *in vivo*. *In vitro*, l'hydroxychloroquine inhibe les CYP3A4/5, CYP2D6, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, est un faible inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp) et les modèles de calculs de base de celles-ci prédisent le risque d'interaction *in vivo*. L'administration concomitante de l'hydroxychloroquine avec des médicaments qui sont principalement biotransformés par la CYP2D6 et la CYP3A4/5 et la P-gp peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui augmenterait ou prolongerait leur effet thérapeutique et les événements indésirables (voir Tableau 1). Pour les substrats d'OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, les données étaient insuffisantes pour exclure un effet *in vivo*.

D'après les données *in vitro*, l'hydroxychloroquine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ($IC_{50} > 200 \mu\text{M}$) et les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3 ($IC_{50} > 110 \mu\text{M}$). *In vitro*, l'hydroxychloroquine n'induit pas les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 à des concentrations non cytotoxiques jusqu'à $75 \mu\text{M}$.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 1 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Agalsidase	T	↓ de l'activité de l'agalsidase	Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase lorsque PLAQUENIL est administré en concomitance avec l'agalsidase.
Antibiotiques aminoglycosides	T	↑ de l'effet inhibiteur	PLAQUENIL peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, bien qu'aucun rapport spécifique n'en ait fait mention, y compris la potentialisation du blocage direct des jonctions neuromusculaires par les antibiotiques aminoglycosides.

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Antiacides (p. ex. antiacides contenant du magnésium, kaolin)	T	↓ de l'absorption de l'hydroxy-chloroquine	Tout comme pour la chloroquine, l'administration de PLAQUENIL avec des antiacides (p. ex. antiacides contenant du magnésium, kaolin) peut diminuer l'absorption de PLAQUENIL; par conséquent, il est conseillé d'observer un intervalle de deux heures entre l'administration de PLAQUENIL et l'administration d'un antiacide ou de kaolin.
Antidiabétiques et insuline	É	↑ de l'effet de l'antidiabétique	Comme PLAQUENIL peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant, c'est pourquoi il peut être nécessaire de réduire les doses des antidiabétiques ou d'insuline (voir la 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).
Antiépileptiques	É	↓ de l'activité de l'antiépileptique	L'activité des antiépileptiques peut être altérée s'ils sont administrés en concomitance avec PLAQUENIL.
Antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. méfloquine)	T	↑ du risque de convulsions	PLAQUENIL peut abaisser le seuil convulsif. L'administration de PLAQUENIL en concomitance avec d'autres antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. la méfloquine) peut accroître le risque de convulsions.

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Inducteurs de la CYP2C8 et de la CYP3A4</p> <p>(p. ex. rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital)</p>	É	↓ de l'efficacité	<p>Il a été rapporté que PLAQUENIL avait fait preuve d'une efficacité insuffisante après avoir été administré avec de la rifampicine, un inducteur puissant de la CYP2C8 et/ou de la CYP3A4.</p> <p>Les simulations pharmacocinétiques basées sur la physiologie (PBPK) reposant sur les données <i>in vitro</i> corroborent cette observation, car les inducteurs puissants de la CYP2C8 et/ou de la CYP3A4 ont montré une diminution de l'exposition à l'hydroxychloroquine.</p> <p>Il est conseillé d'être vigilant (p. ex. surveillance de l'efficacité) lorsque des inducteurs puissants de la CYP2C8 et de la CYP3A4 (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine et le phénobarbital) sont administrés avec PLAQUENIL.</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs de la CYP2C8 et de la CYP3A4</p> <p>(p. ex. cimétidine, kétoconazole, itraconazole, érythromycine, aprépitant, fluconazole, clopidogrel, tériflunomide, létermovir, gemfibrozil, ritonavir, clarithromycine)</p>	T	↑ de l'exposition de l'hydroxy-chloroquine	<p>L'utilisation concomitante de cimétidine, un inhibiteur modéré de la CYP2C8 et de la CYP3A4, a eu pour effet de doubler l'exposition à la chloroquine. Comme l'hydroxychloroquine et la chloroquine ont une structure et des voies d'élimination métabolique similaires, pareille interaction pourrait donc être observée avec PLAQUENIL. Les simulations PBPK reposant sur les données <i>in vitro</i> montrent que les inhibiteurs puissants de la CYP2C8 et/ou de la CYP3A4 augmenteraient l'exposition à l'hydroxychloroquine.</p> <p>L'administration concomitante de PLAQUENIL et d'inhibiteurs puissants de la CYP2C8 et/ou de la CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, l'aprépitant, le fluconazole, le clopidogrel, le tériflunomide et le létermovir) peut provoquer une hausse des concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine. En l'absence d'études d'interaction <i>in vivo</i>, la prudence est donc de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables).</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Substrats de la CYP3A4 (p. ex. midazolam, simvastatine, cyclosporine, statines)</p>	É	<p>↑ exposition aux médicaments fortement biotransformés par la CYP3A4</p>	<p>L'hydroxychloroquine inhibe CYP3A4 <i>in vitro</i>. Une augmentation des taux plasmatiques de la cyclosporine (un substrat de la CYP3A4 et de la P-gp) a été observée lorsque la cyclosporine était administrée en concomitance avec l'hydroxychloroquine. Les simulations PBPK reposant sur les données <i>in vitro</i> corroborent cette observation, car l'hydroxychloroquine augmentait l'exposition du midazolam et de la simvastatine.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence (p. ex. en surveillant les effets indésirables) lorsque des substrats de la CYP3A4 (comme la cyclosporine, les statines) sont administrés en concomitance avec l'hydroxychloroquine.</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Substrats de la CYP2D6 (p. ex. métoprolol, flécaïnide, propafénone)</p>	<p>EC</p>	<p>↑ exposition aux médicaments biotransformés par la CYP2D6</p>	<p>L'hydroxychloroquine inhibe la CYP2D6 <i>in vivo</i>. Chez les patients recevant de l'hydroxychloroquine et une dose unique de métoprolol, un substrat de la CYP2D6, la C_{max} et l'ASC du métoprolol étaient 1,7 fois plus élevées, ce qui suggère que l'hydroxychloroquine est un inhibiteur faible de la CYP2D6. Toutefois, étant donné que le métoprolol est un substrat sensible modéré, l'augmentation maximale de l'exposition pourrait entraîner des taux considérés cohérents avec un inhibiteur modéré ou puissant lorsqu'elle est administrée avec un substrat sensible.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence (p. ex. en surveillant les effets indésirables ou les concentrations plasmatiques selon le cas) lorsque des substrats de la CYP2D6 avec un index thérapeutique étroit (tel que la flécaïnide, le propafénone) sont administrés en concomitance avec l'hydroxychloroquine.</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui provoquent une toxicité rétinienne (p. ex. tamoxifène)	É	↑ du risque de rétinopathie	Un risque accru de rétinopathie toxique a été signalé lorsque PLAQUENIL a été utilisé simultanément avec le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser PLAQUENIL en concomitance avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Médicaments qui allongent l'intervalle QT ou qui prolongent le complexe QRS et autres arythmogènes</p> <p>(p. ex. antiarythmiques des classes IA, IC et III, certains antidépresseurs, antipsychotiques, certains anti-infectieux [p. ex. les macrolides, y compris l'azithromycine], dompéridone, antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine [5-HT], inhibiteurs de kinases, inhibiteurs de l'histone-désacétylase, agonistes des récepteurs β_2-adrénergiques)</p>	É	↑ du risque d'arythmie	<p>PLAQUENIL allonge l'intervalle QT et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments pouvant provoquer une arythmie. Il pourrait en outre exister un risque accru d'arythmie ventriculaire lorsque PLAQUENIL est administré avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT tels que les antiarythmiques de classes IA, IC et III, certains antidépresseurs, antipsychotiques et anti-infectieux (p. ex. les macrolides, y compris l'azithromycine), la dompéridone, les antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) de type 3, des inhibiteurs de kinases, des inhibiteurs des histone-désacétylases et des agonistes des récepteurs β_2-adrénergiques (voir 5 SURDOSAGE et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Agents qui perturbent l'équilibre électrolytique</p> <p>(p. ex. diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés, laxatifs, lavements, amphotéricine B)</p>	T	↑ du risque d'arythmie	Il est recommandé de faire preuve de prudence si PLAQUENIL est employé avec des médicaments susceptibles d'abaisser les concentrations d'électrolytes, entre autres, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques apparentés, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à fortes doses et les inhibiteurs de la pompe à protons (voir 5 SURDOSAGE et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire).
Néostigmine	T	↓ de l'effet de la néostigmine	PLAQUENIL peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine bien qu'aucun rapport spécifique n'en ait fait mention, y compris l'inhibition des effets de la néostigmine.

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)</p> <p>(p. ex. cyclosporine, digoxine, dabigatran)</p>	É	↑ des concentrations plasmatiques et sériques	<p><i>In vitro</i>, l'hydroxychloroquine inhibe la P-gp à des concentrations élevées. Par conséquent, l'administration concomitante de PLAQUENIL et de tels substrats pourrait entraîner une hausse de la concentration de ces derniers.</p> <p>Des hausses de la concentration plasmatique de cyclosporine ont été rapportées après l'administration concomitante de cet agent et de PLAQUENIL.</p> <p>Des hausses de la concentration sérique de digoxine ont été rapportées après l'administration concomitante de cet agent et de PLAQUENIL.</p> <p>La vigilance est donc de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables ou des concentrations plasmatiques, au besoin) lorsque des substrats de la P-gp dotés d'un index thérapeutique étroit (comme la digoxine, la cyclosporine et le dabigatran) sont administrés avec PLAQUENIL.</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Praziquantel	T	↓ de la biodisponibilité du praziquantel	On a signalé que la chloroquine réduit la biodisponibilité du praziquantel. En raison des similarités au niveau de la structure et des paramètres pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine, on peut s'attendre à un effet semblable chez les patients recevant PLAQUENIL.
Pyridostigmine	T	↓ de l'effet	PLAQUENIL peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, bien qu'aucun rapport spécifique n'en ait fait mention, y compris l'inhibition des effets de la pyridostigmine.
Certains substrats transporteurs d'anions/cations, notamment les substrats des : OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K (p. ex. metformine)	T	↑ exposition des médicaments qui sont des substrats des : OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K	L'hydroxychloroquine inhibe les OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K <i>in vitro</i> et le risque d'une interaction <i>in vivo</i> ne peut pas être exclu.
Vaccins : Vaccin diploïde d'origine humaine contre la rage	T	↓ de la production d'anticorps	PLAQUENIL peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, bien qu'aucun rapport spécifique n'en ait fait mention, y compris la réduction de la réponse des anticorps à l'immunisation primaire par un vaccin intradermique diploïde d'origine humaine contre la rage.

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les produits du pamplemousse contiennent au moins une substance qui inhibe fortement la

CYP3A4, ce qui peut rehausser les concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine. Les patients traités par PLAQUENIL doivent éviter de consommer du pamplemousse ou le jus de ce fruit.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

PLAQUENIL (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) appartient à la classe des amino-4 quinoléines. PLAQUENIL s'est montrée bénéfique pour des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux, en particulier de lupus discoïde chronique. On ignore le mode d'action exact du contrôle de ces maladies. L'action de ce composé contre les parasites paludéens est similaire à celle du phosphate de chloroquine.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration de PLAQUENIL par voie orale, la concentration maximale de cet agent dans le sang ou le plasma est atteinte en 3 à 4 heures environ. Sa biodisponibilité orale moyenne est de 79 % (ÉT : 12 %) lorsqu'il est pris par voie orale à jeun.

Distribution :

Le volume de distribution de l'hydroxychloroquine (5500 L quand il est évalué à partir des concentrations dans le sang, 44 000 L quand il est évalué à partir des concentrations dans le plasma) est considérable en raison de l'accumulation importante de cet agent dans les tissus (tels que les yeux, les reins, le foie et les poumons). Elle s'accumule aussi dans les cellules sanguines, le rapport entre le sang entier et le plasma se chiffrant à 7,2. L'hydroxychloroquine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 50 % environ.

Métabolisme :

L'hydroxychloroquine est surtout biotransformée en N-déséthyl-hydroxychloroquine et en deux autres métabolites qu'elle a en commun avec la chloroquine, la déséthyl-chloroquine et la bidéséthyl-chloroquine. *In vitro*, l'hydroxychloroquine est biotransformée par la CYP2C8, la CYP3A et la CYP2D6, ainsi que par FMO-1 et MAO-A, sans implication majeure d'une seule enzyme ou CYP.

Élimination :

L'hydroxychloroquine est éliminée en plusieurs phases, et sa demi-vie terminale est longue, puisqu'elle se situe entre 30 (ÉT :9) et 50 (ÉT :16) jours. La dose d'hydroxychloroquine excrétée sous forme inchangée dans les urines se situe entre 18 % et 27 %. Après une administration orale répétée chronique de 200 mg et de 400 mg de sulfate d'hydroxychloroquine une fois par jour chez des patients adultes atteints de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre dans le sang étaient d'environ 450 à 490 ng/ml et de 870 à 970 ng/ml, respectivement, avec une importante variabilité inter-individuelle en concentration.

La pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine semble être linéaire dans l'amplitude de la dose thérapeutique de 200 à 400 mg/jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude officielle évaluant la pharmacocinétique chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée. Dans les études limitées par le nombre de participants et comprenant des groupes de patients assemblés différemment, les taux d'hydroxychloroquine ont été évalués chez des patients atteints de LED à différents stades d'insuffisance rénale. En comparaison aux patients présentant une fonction rénale normale, l'exposition à l'hydroxychloroquine avait augmenté jusqu'à 46 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Posologie pour les populations particulières et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal)

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine n'a pas été évalué dans une étude spécifique de la PK. (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Posologie pour les populations particulières et 7 **Error! Reference source not found.**, Hépatique).

Personnes âgées

Les données cliniques sont insuffisantes pour renseigner sur la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine chez les patients âgés.

Enfants

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C, dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

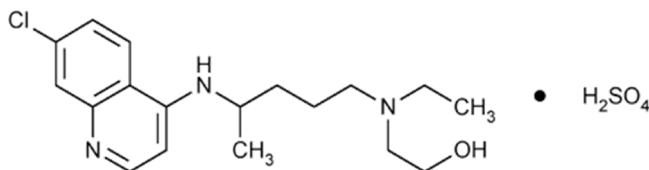
Nom propre : Sulfate d'hydroxychloroquine

Nom chimique : (RS)-2-N-[4-(7-chloro-4-quinolylamino)pentyl]-N-ethylaminoethanol sulfate
Ethanol, 2-[[4-[(7-chloro-4-quinolinyl)amino]pentyl]-ethylamino]-, (±), sulfate (1:1)
(±)-2-[[4-[(7-Chloro-4-quinolyl)amino]pentyl]-ethylamino]ethanol sulfate (1:1)

Formule moléculaire : $C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$

Masse moléculaire : 433,95

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques: Poudre cristalline blanche ou pratiquement blanche, inodore ou presque inodore. Solubilité: librement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chloroforme, dans l'éthanol (96%) et dans l'éther. Point de fusion: environ 240 ° C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité :

Il n'existe pas de données sur la carcinogénicité de l'hydroxychloroquine chez l'animal, et celles dont on dispose sur la chloroquine sont insuffisantes. Il n'est donc pas possible de procéder à la classification de ces agents sur le plan de la carcinogénicité chez l'être humain.

Génotoxicité :

D'après les études de génotoxicité standard menées, l'hydroxychloroquine administrée aux concentrations thérapeutiques n'est pas considérée comme présentant un risque génotoxique pour l'homme.

L'hydroxychloroquine n'est pas mutagène dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames sur 5 souches). Aux concentrations thérapeutiques (< 60 µg/mL), l'hydroxychloroquine n'a montré aucune clastogénicité ou aneugénicité dans le test du micronoyau *in vitro* sur des lymphocytes humains primaires. Des effets clastogènes ou aneugènes ont toutefois été observés lorsque l'hydroxychloroquine était administrée à des concentrations ≥ 60 µg/mL dans le test du micronoyau *in vitro* réalisé dans des conditions 24+24 heures. Par ailleurs, aucune clastogénicité ou aneugénicité n'a été relevée à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg dans le test du micronoyau *in vivo* après administration par voie orale chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Les données sur la toxicité pour la reproduction de l'hydroxychloroquine sont limitées, c'est pourquoi les données sur la chloroquine sont prises en compte en raison de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques entre les deux produits.

L'administration de doses suprathérapeutiques de chloroquine a donné lieu à un taux de mortalité fœtale de 25 % et à des malformations oculaires chez 45 % des fœtus. Des études d'autoradiographie ont montré que lorsqu'elle est administrée au début ou à la fin de la période de gestation, la chloroquine s'accumule dans les yeux et les oreilles.

Il existe peu de données sur les effets de l'hydroxychloroquine sur la fécondité.

Une étude menée sur des rats mâles après un traitement oral de 30 jours par une dose de 5 mg/jour de chloroquine a révélé une réduction du taux de testostérone, une diminution du

poids des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate, ainsi que la production de spermatozoïdes anormaux. Une baisse du taux de fécondité a été observée au terme d'une autre étude menée chez le rat, celle-ci ayant porté sur un traitement administré par voie intrapéritonéale à raison de 10 mg/kg/jour de chloroquine pendant 14 jours.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **PLAQUENIL**®

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PLAQUENIL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PLAQUENIL**.

Pour quoi **PLAQUENIL** est-il utilisé?

PLAQUENIL est utilisé chez les adultes :

- pour traiter la **polyarthrite rhumatoïde (PR)**, une maladie qui provoque de la raideur, de l'enflure et de la douleur dans les articulations.
- pour traiter le **lupus érythémateux disséminé (LED)**, une maladie au cours de laquelle le système immunitaire attaque par erreur des parties saines de votre organisme. Il peut toucher la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes.
- pour traiter le **lupus érythémateux discoïde**, une maladie qui ressemble au LED, mais qui touche seulement la peau en y provoquant l'apparition de rougeurs ou de plaques écailleuses.

PLAQUENIL est utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus :

- pour prévenir et traiter certaines formes de **paludisme (malaria)**, une infection causée par des parasites s'attaquant aux globules rouges du sang et dont les symptômes peuvent comprendre une forte fièvre, des tremblements, des frissons et une transpiration extrême.

PLAQUENIL est un médicament vendu uniquement sur ordonnance d'un professionnel de la santé.

Comment **PLAQUENIL** agit-il?

Nous ignorons comment **PLAQUENIL** fait pour traiter la PR, le LED et le lupus érythémateux discoïde. Le plein effet de **PLAQUENIL** peut prendre six mois avant de se faire sentir. Pour ce qui est du paludisme, **PLAQUENIL** agit en tuant le parasite responsable de l'infection.

Quels sont les ingrédients dans PLAQUENIL?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'hydroxychloroquine

Un comprimé de 200 mg contient 155 mg d'hydroxychloroquine pure.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cire de carnauba, encre noire, hydrogénophosphate de calcium, Opadry® blanc YS-I-7443, polyéthylène glycol 400, stéarate de magnésium

PLAQUENIL est disponible sous la forme posologique suivante :

Comprimés dosés à 200 mg

Ne prenez pas PLAQUENIL si :

- vous êtes allergique
 - au sulfate d'hydroxychloroquine;
 - à tout autre ingrédient de PLAQUENIL;
 - ou à tout médicament semblable, comme la chloroquine.
- vous êtes atteint d'une rétinopathie, c'est-à-dire une maladie qui touche la rétine, une membrane située au fond de l'œil. PLAQUENIL peut causer des dommages irréversibles à la rétine. Si vous avez des **problèmes visuels**, vous devez en informer votre professionnel de la santé sans délai.
- vous êtes un enfant âgé de moins de 6 ans **ou** si vous pesez moins de 35 kg.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PLAQUENIL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes atteint du syndrome du QT long depuis votre naissance ou depuis un certain temps ou s'il y a des antécédents de ce trouble dans votre famille. PLAQUENIL peut provoquer des **problèmes du rythme cardiaque** chez certains patients. Ces problèmes peuvent être détectés sur un électrocardiogramme (ECG), un tracé de l'activité électrique du cœur. Vous devez faire preuve de prudence si vous prenez PLAQUENIL et :
 - que vous êtes affligé d'une maladie cardiaque, telle qu'une insuffisance cardiaque, des battements cardiaques lents ou irréguliers, ou des palpitations. Plus la dose de PLAQUENIL est élevée, plus le risque de problème cardiaque augmente;
 - que vous avez déjà fait une crise cardiaque (infarctus du myocarde);
 - qu'un membre de votre famille est décédé subitement des suites d'une crise cardiaque avant l'âge de 50 ans;
 - que vous prenez d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT ou qui sont connus pour modifier le rythme cardiaque;

- vous souffrez de problèmes de santé mentale;
- votre taux sanguin de potassium, de calcium ou de magnésium est faible ou si vous avez un problème de santé qui risque de modifier la concentration de ces sels dans votre sang, comme un trouble alimentaire ou si vous avez été pris de vomissements prolongés;
- vous êtes allergique ou hypersensible à un médicament appelé « quinine »;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.
 - PLAQUENIL peut être transmis à votre enfant à naître. PLAQUENIL peut nuire à votre enfant à naître et causer des anomalies congénitales. Votre professionnel de la santé évaluera les bienfaits et les risques de l'utilisation de PLAQUENIL pendant la grossesse.
- vous allaitez. De petites quantités de PLAQUENIL passent dans le lait maternel. Les nourrissons peuvent être très sensibles aux effets toxiques de médicaments comme PLAQUENIL. PLAQUENIL n'y est toutefois pas excrété en quantité suffisante pour protéger un nourrisson contre le paludisme. Il faudra donc que l'enfant reçoive son propre traitement contre cette infection.
 - PLAQUENIL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à moins que votre professionnel de la santé ne considère que les avantages l'emportent sur les risques.
 - Consultez votre professionnel de la santé au sujet des risques que comporte PLAQUENIL pour votre bébé. Ces risques dépendent :
 - de la raison pour laquelle vous prenez PLAQUENIL;
 - de la durée de votre traitement par ce médicament;
- vous faites du diabète ou si vous avez des symptômes compatibles avec un **taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie)**. PLAQUENIL peut provoquer une hypoglycémie qui peut parfois être très dangereuse. Vous pourriez vous évanouir ou avoir besoin d'être hospitalisé;
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous avez une infection inactive à long terme par le virus de l'hépatite B;
- vous avez une maladie du sang, dont une maladie rare appelée « porphyrie ». PLAQUENIL pourrait l'aggraver;
- vous avez des problèmes ou maladies de peau, comme le psoriasis. PLAQUENIL peut les aggraver;
- vous souffrez de problèmes ou d'une maladie du système nerveux;
- vous avez des problèmes de moelle osseuse qui provoquent une baisse du taux de plaquettes, de globules blancs et de globules rouges dans votre sang;

- vous présentez une maladie génétique touchant les globules rouges et qui est connue sous le nom de « déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase »;
- vous avez des problèmes digestifs (estomac, petit ou gros intestin);
- votre vue a baissé;
- vous éprouvez des problèmes musculaires, tendineux ou nerveux, y compris une faiblesse musculaire;
- vous avez des troubles de l'humeur, comme des idées suicidaires ou une dépression;
- vous avez 65 ans ou plus. Le risque d'effets secondaires est plus élevé chez les personnes de ce groupe d'âge qui prennent PLAQUENIL;
- vous avez ou avez eu une myasthénie grave (une maladie qui cause de la faiblesse et de la fatigue musculaires). Vos symptômes tels que faiblesse musculaire, essoufflement, difficulté à avaler ou vision double peuvent s'aggraver.

Autres mises en garde à connaître :

PLAQUENIL peut provoquer un **allongement de l'intervalle QT** ou des **torsades de pointe**; les battements du cœur deviennent alors dangereusement rapides, ce qui peut mener à un arrêt du cœur, à un effondrement soudain et au décès.

Vous pourriez être victime de problèmes cardiaques, d'une insuffisance cardiaque, d'une myocardiopathie (maladie du muscle du cœur), d'une hypertrophie du cœur (cœur anormalement gros) ou d'une faiblesse cardiaque si vous prenez PLAQUENIL longtemps. Il s'agit de problèmes graves qui peuvent être mortels. Votre professionnel de la santé vérifiera l'état de votre cœur régulièrement.

PLAQUENIL peut causer des **problèmes de santé mentale**, comme des idées anormales, de l'anxiété, des hallucinations, de la confusion, une dépression, ou des idées d'**automutilation** ou de **suicide**. Ces symptômes peuvent se manifester au cours du premier mois de traitement et toucher des personnes qui n'ont jamais eu de problèmes de santé mentale auparavant.

PLAQUENIL peut causer des **lésions irréversibles aux yeux**. Pour les éviter, vous devrez subir un examen de la vue avant de commencer votre traitement par PLAQUENIL, mais aussi à plusieurs reprises pendant votre traitement par ce médicament.

Lorsque vous êtes à l'extérieur, protégez votre peau du soleil :

- en portant des vêtements appropriés et
- en utilisant une crème solaire ayant un facteur de protection solaire (FPS) de 30 au moins.

Problèmes musculaires, nerveux et tendineux : PLAQUENIL peut causer des problèmes musculaires et nerveux. Il faut faire preuve de prudence lorsque tu prends ce médicament pendant une longue période. Votre professionnel de la santé vérifiera la faiblesse,

l'engourdissement et la douleur musculaires.

Problèmes hépatiques : PLAQUENIL peut causer des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, qui peut entraîner la mort. PLAQUENIL peut également provoquer la réactivation de l'hépatite B. Votre professionnel de la santé effectuera des tests pour vérifier la santé de votre foie.

Problèmes rénaux : PLAQUENIL peut causer des problèmes rénaux. Les problèmes rénaux peuvent également être causés par l'accumulation de phospholipides (un type de gras).

Réactions ou éruptions cutanées sévères : PLAQUENIL peut causer des **réactions sévères sur la peau**, comme une éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou une nécrolyse épidermique toxique, qui peuvent entraîner la mort. Ces réactions et éruptions cutanées peuvent provoquer des ulcères dans la bouche, la gorge et le nez ainsi que sur les parties génitales de même qu'une conjonctivite (une rougeur et une enflure à un œil). Il est possible que des symptômes ressemblant à ceux de la grippe, tels que la fièvre, les maux de tête et les courbatures, apparaissent avant que ces réactions commencent. Les réactions et éruptions cutanées peuvent entraîner la formation de cloques et faire peler la peau. Si vous présentez ces symptômes, cessez immédiatement de prendre PLAQUENIL et communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : L'utilisation de PLAQUENIL peut brouiller votre vision. Ne conduisez pas et ne faites rien qui exige de la vigilance. Attendez de savoir comment vous réagissez à PLAQUENIL et d'avoir une bonne vision. Si vous continuez à avoir des problèmes, votre professionnel de la santé pourrait décider de réduire votre dose.

Fertilité (hommes) : On ne sait pas si PLAQUENIL peut affecter la fertilité masculine. Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez concevoir un enfant à l'avenir.

Bilans de santé et tests :

Avant et pendant votre traitement par PLAQUENIL, votre professionnel de la santé pourrait vous soumettre à divers examens et analyses, tels que :

- des analyses de sang,
- un électrocardiogramme (ECG),
- un examen périodique de vos muscles et de vos réflexes tendineux,
- un examen complet de la vue.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec

PLAQUENIL :

- les médicaments contre la dépression (antidépresseurs tricycliques) et les troubles psychiatriques (antipsychotiques);
- la digoxine. Si, en plus de PLAQUENIL, vous prenez de la digoxine, il se peut que votre professionnel de la santé vérifie la concentration de ce médicament dans votre sang parce qu'il devra peut-être en réduire la dose;
- les médicaments contre le diabète, y compris l'insuline et la metformine. Si, en plus de PLAQUENIL, vous prenez un médicament contre le diabète ou l'hyperglycémie (taux trop élevé de sucre dans le sang), vous risquez de faire de l'hypoglycémie (taux de sucre beaucoup trop bas dans le sang), ce qui peut mettre votre vie en danger. Votre professionnel de la santé pourrait alors décider de réduire la dose de l'antidiabétique ou de l'insuline que vous utilisez pour maîtriser votre diabète;
- les médicaments antiépileptiques (p. ex. la carbamazépine);
- certains antibiotiques utilisés pour combattre les infections bactériennes (p. ex. les aminosides, l'érythromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine, la clarithromycine, roxithromycine, la spiramycine); La prise de ces antibiotiques en même temps que l'hydroxychloroquine peut accroître le risque d'effets secondaires qui touchent le cœur et qui pourraient s'avérer mortels.
- la néostigmine et la pyridostigmine (des médicaments employés pour traiter des troubles musculaires);
- la cimétidine (un médicament servant à traiter les brûlures d'estomac);
- la cyclosporine (un agent immunosuppresseur);
- les médicaments appelés inhibiteurs « de la CYP2C8 ou de la CYP3A4 »;
 - les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole
 - les médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que l'érythromycine, la clarithromycine
 - les médicaments utilisés pour traiter les nausées et le vomissement, tels que l'aprépitant
 - les médicaments utilisés pour traiter la sclérose en plaques, tels que le tériflunomide
 - les médicaments utilisés pour traiter les infections virales chez les patients immunocompromis, tels que le létermovir, le ritonavir
- les médicaments appelés inducteurs de la CYP2C8 et de la CYP3A4;
 - les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine, le

phénobarbital

- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, tels que la rifampine
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, tels que le millepertuis
- les médicaments réputés de causer des arythmies cardiaques (battements cardiaques irréguliers);
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, tels que la digoxine, la flécaïnide, la propafénone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, tels que le métoprolol;
- les médicaments utilisés pour traiter les caillots sanguins, tels que le dabigatran, le clopidogrel;
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes liés aux lipides sanguins, tels que les statines (p. ex. la simvastatine) ou le gemfibrozil;
- les médicaments utilisés pour la sédation, tels que le midazolam;
- l'halofantrine (un médicament utilisé pour traiter le paludisme). Si vous prenez de l'halofantrine, vous ne devez pas prendre PLAQUENIL en même temps;
- des antiacides. Vous devriez prendre vos antiacides au moins 2 heures avant ou après PLAQUENIL;
- le vaccin contre la rage;
- les médicaments qui ont des effets nocifs sur le foie, les reins, la peau ou les yeux;
- les médicaments qui augmentent le risque de convulsions (p. ex. les antipaludéens [méfloquine]);
- les médicaments qui abaissent les concentrations de certains sels dans le sang (p. ex. des diurétiques [médicament pour éliminer l'eau], des laxatifs, l'amphotéricine B, des corticostéroïdes à doses élevées et des inhibiteurs de la pompe à protons);
- l'agalsidase, un médicament utilisé pour traiter une maladie génétique rare, la maladie de Fabry;
- les médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'effet toxique sur la rétine, par exemple, le tamoxifène, un agent utilisé dans le traitement du cancer du sein. Lorsqu'ils sont employés seuls, PLAQUENIL et le tamoxifène peuvent tous les deux endommager la rétine, une membrane située au fond de l'œil. Or le risque pour la rétine pourrait être encore plus élevé si ces deux agents étaient utilisés ensemble;
- le praziquantel, un médicament qui sert à traiter certaines infestations.

NE mangez PAS de pamplemousse et NE buvez PAS de jus de pamplemousse pendant votre traitement par PLAQUENIL.

PLAQUENIL a été utilisé sans problème avec des salicylates (Aspirin®), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du méthotrexate et des corticostéroïdes.

Comment prendre PLAQUENIL :

Respectez à la lettre les instructions que votre professionnel de la santé vous a données et ne dépassez jamais la dose de PLAQUENIL qu'il vous a prescrite.

Pour éviter les brûlures d'estomac, prenez PLAQUENIL au moment d'un repas ou avec un verre de lait.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera quelle dose vous convient le mieux en fonction de votre poids, de votre état de santé physique et d'autres facteurs comme les autres médicaments que vous utilisez. Il se pourrait que des effets secondaires incitent votre professionnel de la santé à interrompre votre traitement ou à en réduire la dose temporairement. Il verra par la suite si vous pouvez le reprendre ou si vous pouvez recommencer à utiliser la dose optimale. Une fois que vous aurez pris la dose d'attaque, vous passerez probablement à une dose plus faible que vous pourrez prendre à long terme. C'est la dose dite d'entretien.

Maladie	Dose recommandée	N ^{bre} de comprimés par jour
Polyarthrite rhumatoïde	Dose d'attaque : De 400 à 600 mg/jour	2 – 3
	Dose d'entretien : De 200 à 400 mg/jour	1 – 2
Lupus érythémateux	Dose d'attaque : 400 mg, une ou deux fois par jour	2 – 4
	Dose d'entretien : De 200 à 400 mg/jour	1 – 2
Paludisme (adultes)	Prévention : 400 mg/semaine, toujours le même jour de la semaine, en commençant 2 semaines avant l'exposition.	2
	Traitement : 800 mg pour commencer, 400 mg de 6 à 8 heures plus tard, puis 400 mg/jour pendant les 2 jours suivants.	4 2 2
Paludisme (enfants)	Le professionnel de la santé calculera la dose nécessaire d'après le poids de chaque enfant.	

S'il se produit un changement de santé grave pendant que vous prenez PLAQUENIL, consultez votre professionnel de la santé.

Que vous soyez atteint de PR, de LED ou de lupus érythémateux discoïde, si PLAQUENIL maîtrise parfaitement vos symptômes, informez-en votre professionnel de la santé. Il voudra peut-être réduire votre dose quotidienne. Vous ne devez jamais réduire vous-même votre dose sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Un surdosage de PLAQUENIL est dangereux et peut être mortel. Les symptômes peuvent apparaître dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

Un surdosage de PLAQUENIL est dangereux pour les enfants aussi. Des enfants qui avaient pris trop de comprimés PLAQUENIL en sont morts. Si vous croyez qu'un nourrisson ou qu'un jeune enfant a avalé ne serait-ce qu'un seul comprimé, conduisez-le tout de suite à l'urgence du centre hospitalier le plus près ou composez le 911.

Les symptômes du surdosage, qui peuvent également être des effets secondaires du PLAQUENIL, comprennent les suivants :

- maux de tête
- somnolence
- problèmes visuels comme une vision floue ou une vision double
- problèmes cardiaques comme des battements de cœur irréguliers ou rapides
- évanouissement
- faiblesse musculaire
- convulsions
- graves difficultés respiratoires

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PLAQUENIL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Mais s'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, omettez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. **Ne doublez jamais la dose.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PLAQUENIL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PLAQUENIL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Nausées, maux d'estomac, crampes d'estomac	✓		
COURANT			
Diarrhée		✓	
Vomissements		✓	
Anorexie : perte ou manque d'appétit		✓	
Problèmes visuels et lésions à la rétine (lésions oculaires) : vision floue, apparition de halos autour de sources lumineuses, surtout la nuit, d'éclairs ou de stries lumineux, cécité nocturne (difficulté à voir dans le noir ou quand il y a peu de lumière), réduction du champ visuel en raison, entre autres, de taches ou de zones aveugles, modification de la couleur des yeux, difficulté à faire la mise au foyer ou à lire (sauter des mots)		✓	
Maux de tête	✓		
Éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse qui prend la forme de bosses rouges		✓	
Nervosité, sautes d'humeur (labilité émotionnelle)		✓	
RARE			
Étourdissements ou vertiges : sensation de bouger ou de voir les objets autour de soi bouger alors qu'ils sont immobiles	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Changement de la couleur de la peau, des muqueuses et des cheveux : décoloration des cheveux, diminution ou augmentation de la pigmentation de la peau (couleur bleu-noir)		✓	
Alopécie : perte de cheveux ou de poils corporels		✓	
Problèmes auditifs : tintements dans les oreilles, perte auditive		✓	
Problèmes neurologiques et musculaires : picotements, engourdissement, sensation de brûlure, faiblesse, crampes, spasmes, instabilité psychomotrice, rigidité, tremblements, secousses musculaires, difficulté à marcher		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique ou œdème de Quincke : éruption cutanée, urticaire, enflure de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Troubles du rythme cardiaque dont le syndrome du QT long, les torsades de pointe et le bloc cardiaque : battements cardiaques anormaux, battements cardiaques irréguliers mettant la vie en danger, palpitations			✓

<p>Réactions cutanées sévères comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le syndrome DRESS (éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux) : éruption cutanée accompagnée de fièvre et de symptômes ressemblant à ceux de la grippe et enflure des ganglions • la pustulose exanthémateusee aiguë généralisée (PEAG) : cloques, grande étendue de peau écaillée, éruption cutanée contenant du pus et fièvre • le syndrome de Stevens-Johnson : cloques ou peau qui pèle autour des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez, des parties génitales, des mains et des pieds, symptômes ressemblant à ceux de la grippe et fièvre • la nécrolyse épidermique toxique : multiples lésions sur la peau, démangeaisons, douleur aux articulations, fièvre et sensation générale d'être malade • le syndrome de Sweet : réaction cutanée, y compris peau de couleur rouge ou violet, lésions surélevées et douloureuses, particulièrement sur les bras, les mains, les doigts, le visage et le cou, fièvre • l'érythème polymorphe : réaction ou éruption cutanée qui se caractérise par des plaques rouges ou violettes sur la peau ayant possiblement une cloque ou une croûte en leur centre, avec ou sans légères démangeaisons, douleur aux articulations, fatigue et fièvre 			✓
<p>Problèmes respiratoires graves, y compris le bronchospasme et l'œdème de Quincke : essoufflement soudain</p>			✓
<p>Hypersensibilité aux rayons du soleil; il est possible d'atténuer les éruptions</p>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
cutanées causées par les rayons du soleil en utilisant un écran solaire approprié			
Faiblesse musculaire		✓	
Altération permanente de la vision		✓	
Évanouissements ou perte de connaissance		✓	
Problèmes cardiaques ou insuffisance cardiaque, myocardiopathie, hypertrophie ou faiblesse cardiaques : essoufflement à l'effort ou même au repos, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements cardiaques irréguliers ressentis comme trop rapides ou trop forts, douleur à la poitrine, évanouissement soudain ou sensation de fatigue, de tête légère ou d'étourdissement. Vous pouvez entrer en convulsions ou avoir une attaque.			✓
Troubles/problèmes rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflure des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, production d'urine accrue ou diminuée, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (en raison de la rétention de liquide), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses sanguines, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		✓	
Problème de foie : fatigue inhabituelle, nausées, vomissements, douleur abdominale, jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), urines foncées, faiblesse, manque d'appétit		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<p>Dépression médullaire ou baisse de la production de cellules :</p> <p>Taux faible de globules blancs (leucocytes) : fièvre et frissons, infections</p> <p>Anémie ou taux faible de globules rouges (érythrocytes) : fatigue, extrême fatigue qui ne s'atténue pas avec du repos; pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles</p> <p>Taux faible de plaquettes, des cellules intervenant dans la coagulation du sang (thrombocytes) : saignements du nez, des gencives ou de la bouche; petites taches rouges sur la peau</p>		✓	
Convulsions, crises épileptiques ou attaques			✓
Psychose : hallucinations, perte de contact avec la réalité		✓	
Problèmes de santé mentale : idées irrationnelles/anormales, irritabilité; anxiété; hallucinations; confusion ou état dépressif; agitation, difficulté à dormir; délires (sensation de méfiance et croyances fausses); modifications de l'humeur; sentiment d'exaltation, de surexcitation ou d'humeur anormalement joyeuse		✓	
Pensées ou gestes liés au suicide ou à l' automutilation			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Hypoglycémie ou taux faible de sucre dans le sang : douleurs associées à la faim, transpiration, tremblements, faiblesse, étourdissements, battements cardiaques rapides, nausées, irritabilité, vision floue, confusion, perte de connaissance		✓	
Problèmes musculaires, neurologiques ou tendineux : contraction involontaire et durable des muscles, altération des mouvements volontaires, tremblements, faiblesse, émoussement des réflexes ou des sensations nerveuses			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des nourrissons et des jeunes enfants.

- Garder ce médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- N'utilisez pas PLAQUENIL après la date de péremption.

Pour en savoir davantage au sujet de PLAQUENIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 04 DEC 2023