ANSM - Mis à jour le : 17/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate d'hydroxychloroquine..... 200 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (35,25 mg par comprimé pelliculé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes :

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

Enfants de plus de 6 ans (et d’au moins 31 kg de poids corporel idéal) et adolescents :

- Traitement de l’arthrite juvénile idiopathique (en association avec d’autres traitements).
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

- 2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en 2 ou 3 prises.
- 1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en 1 ou 2 prises.

Lupus érythémateux discoïde ou subaigu :

Initialement 1 à 2 comprimés par jour (200 à 400 mg/jour) jusqu'à disparition des lésions, pouvant être augmentée à 3 comprimés (600 mg) par jour, en cas de non-réponse après 1 à 2 mois.

La posologie est réduite progressivement, après obtention de la rémission, à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine sur plusieurs années.

Prévention des rechutes de lupus systémique :

Une posologie quotidienne de sulfate d'hydroxychloroquine ne dépassant pas 6,5 mg/kg de poids idéal est en général suffisante.

Prévention des lucites :

2 à 3 comprimés (soit 400 à 600 mg d'hydroxychloroquine) par jour à débuter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours.

Population pédiatrique

La dose minimale efficace doit être utilisée et ne doit pas dépasser 6,5 mg/kg/jour de sulfate d'hydroxychloroquine en fonction du poids corporel idéal. Le comprimé à 200 mg ne convient donc pas aux enfants d'un poids idéal inférieur à 31 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à prendre après la fin des repas.

Durée d'administration

Elle peut se prolonger pendant plusieurs mois.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- rétinopathies,
- allaitement (voir rubrique 4.6),

- enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge,

- en cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquine en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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

Effets indésirables cutanées graves (EICG)

Des cas d'effets indésirables cutanées graves (EICG), notamment réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés pendant le traitement par l'hydroxychloroquine. Les patients présentant des réactions dermatologiques graves peuvent nécessiter une hospitalisation, car ces affections peuvent engager le pronostic vital et être mortelles. Si des signes et des symptômes évocateurs de réactions cutanées graves apparaissent, l'hydroxychloroquine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé

Rétinopathie

Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées d'hydroxychloroquine, une rétinopathie peut survenir.

Afin de dépister les complications rétiniennes liées à l'utilisation de ce médicament, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé.

Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels, un examen du champ visuel et une tomographie en cohérence optique, complété si besoin par un fond d'œil avec clichés en autofluorescence et une éléctrorétinographie multifocale.

Le caractère dose dépendant des effets indésirables oculaires ayant été établi, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.

En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :

- La dose quotidienne prescrite :

Les doses d'hydroxychloroquine inférieures à 6,5 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque chez les patients présentant un poids idéal. Les taux d'hydroxychloroquine retrouvés dans le tissu adipeux étant très faibles, le poids absolu ne devra pas être utilisé dans la détermination de la dose à administrer chez les patients obèses.

- La durée du traitement :

Aux doses inférieures à 6,5 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années de traitement.

- La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

Chez les patients avec une acuité visuelle normale, traités par des doses d'hydroxychloroquine considérées comme des doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi ophtalmologique peut être effectué une fois par an.

Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.

Si une perturbation visuelle se produit (acuité visuelle, vision des couleurs...), le médicament devra être immédiatement interrompu et le patient suivi attentivement en raison d'une aggravation possible de l'anomalie. Des modifications rétiniennes (et des perturbations visuelles) peuvent progresser même après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Hypoglycémie

L'hydroxychloroquine peut provoquer une hypoglycémie sévère avec perte de connaissance pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients traités ou non par des médicaments antidiabétiques (voir rubriques 4.5 et 4.8). Les patients traités par hydroxychloroquine doivent être informés de ce risque et des symptômes associés.

Le taux de glucose sanguin devra être contrôlé et si nécessaire le traitement sera revu devant des symptômes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie au cours du traitement par PLAQUENIL.

Allongement de l'intervalle QTc

L'hydroxychloroquine a le potentiel d'allonger l'intervalle QTc chez certains patients à risque.

L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et/ou des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que :

- maladie cardiaque, par exemple insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde,
- affections pro-arythmiques, par exemple bradycardie (50 bpm)
- antécédents de dysrythmies ventriculaires
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées
- traitement concomitant par des agents allongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) car le risque d'arythmies ventriculaires pourrait alors être accru.

L'amplitude de l'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec l'augmentation des concentrations du médicament. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée (voir également rubriques 4.8 et 4.9).

Toxicité cardiaque chronique

Des cas de cardiomyopathie menant à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas ont été rapportés chez des patients traités par PLAQUENIL (voir rubriques 4.8 et 4.9). Le suivi clinique des signes et symptômes de cardiomyopathie est conseillés et PLAQUENIL doit être arrêté si une cardiomyopathie se développe. Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire) aussi bien que de l'hypertrophie bi ventriculaire sont diagnostiqués (voir rubrique 4.8).

Risque carcinogène

Les données de carcinogénicité animales sont disponibles seulement pour une espèce pour la substance apparentée chloroquine et cette étude était négative (voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, les données sont insuffisantes pour écarter un risque augmenté de cancer chez les patients recevant un traitement au long cours.

Comportement suicidaire et troubles psychiatriques

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

Hépatotoxicité

Des cas graves d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse (drug-induced liver injury ou DILI), y compris des atteintes hépatocellulaires, des atteintes hépatiques cholestatiques, des hépatites aiguës, des atteintes hépatiques mixtes hépatocellulaires/cholestatiques et des hépatites fulminantes (y compris des cas mortels) ont été rapportés lors de l'utilisation du PLAQUENIL.

Les facteurs de risque peuvent inclure une maladie hépatique préexistante ou des conditions de prédisposition telles qu'un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase ou l'utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques.

Une évaluation clinique rapide et des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués chez les patients qui rapportent des symptômes pouvant indiquer une atteinte hépatique.

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

Réactivation des infections

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

Aggravation des symptômes de la myasthénie grave

Une aggravation des symptômes de la myasthénie grave (fatigue générale incluant des difficultés respiratoires, une dysphagie, une diplopie, une ptose etc.) a été rapportée chez des patients atteints de myasthénie grave et traités par l'hydroxychloroquine. Si un lien entre une aggravation des symptômes de la myasthénie grave et le traitement est suspecté, arrêtez le traitement par PLAQUENIL.

Phospholipidose médicamenteuse :

Des cas de phospholipidose induite par l'hydroxychloroquine ont été rapportés pendant l'utilisation de PLAQUENIL (voir rubrique 4.8).

La phospholipidose induite par un médicament peut survenir dans différents systèmes d'organes tels que le système cardiaque, rénal ou musculaire.

Il est conseillé de surveiller la toxicité. Le traitement par PLAQUENIL doit être arrêté si une toxicité cardiaque, rénale ou musculaire liée à une phospholipidose médicamenteuse est suspectée ou démontrée par biopsie tissulaire

Autres surveillances pour des traitements au long cours

Les patients sous traitement au long cours doivent avoir une surveillance régulière de l'hémogramme et le traitement doit être arrêté en cas d'anomalies de celui-ci.

De rares cas d'agranulocytose, d'aplasie médullaire (nécessitant une surveillance régulière de l'hémogramme) ont été rapportés. Lors de la survenue de tels effets, le traitement par PLAQUENIL doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.8).

Des neuromyopathies ont été rapportées. Elles peuvent être réversibles mais la récupération peut prendre plusieurs mois. Lors de la survenue de tels effets, le traitement par PLAQUENIL doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.8).

Tous les patients sous traitement au long cours doivent être soumis à un examen périodique des fonctions des muscles squelettiques et des réflexes tendineux. Si une faiblesse apparaît, le traitement doit être arrêté (Voir rubrique 4.8).

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir avec PLAQUENIL.

Précautions d'emploi

Utilisation prudente de l'hydroxychloroquine en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (adapter la posologie), de psoriasis (aggravation des lésions).

Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise d'hydroxychloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.

L'hydroxychloroquine appartient à la classe des amino-4-quinoléines. D'autres médicaments de cette classe ont entraîné une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD.

Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux effets toxiques des amino-4-quinoléines. Par conséquent, les patients doivent être avertis de la nécessité de garder PLAQUENIL hors de la portée des enfants.

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

Associations contre-indiquées

+ Citalopram ou escitalopram ou hydroxyzine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Dompéridone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Pipéraquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées

+ Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT / susceptibles d'induire une arythmie cardiaque

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine

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

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.

+ Substrats de la glycoprotéine-P

L'hydroxychloroquine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) in vitro à des concentrations élevées. Par conséquent, il existe un potentiel d'augmentation des concentrations de substrat de la P-gp lorsque l'hydroxychloroquine est administrée de façon concomitante.

Une augmentation des taux sériques de digoxine a été rapportée lorsque la digoxine et l'hydroxychloroquine ont été coadministrés. La prudence est conseillée (par exemple, par la surveillance des effets indésirables ou des concentrations plasmatiques, selon le cas) lorsque des substrats à index thérapeutique étroit de la P-gp (par exemple la digoxine, le dabigatran) sont administrés de façon concomitante.

+ Hormones thyroïdiennes

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

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'hydroxychloroquine et après son arrêt.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine.

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

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de l'hydroxychloroquine (plus de 2 heures, si possible).

+ Antibiotiques de la classe des macrolides

La chloroquine et l'hydroxychloroquine doivent être utilisées avec prudence chez les patients traités avec ces médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, en raison de la possibilité d'induire des effets indésirables cardiovasculaires graves (incluant un allongement de l'intervalle QT, des arythmies cardiaques et des torsades de pointe) et pour augmenter le risque de mortalité cardiovasculaire.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments inhibiteurs enzymatiques

In vitro, l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6, sans implication majeure d'un seul CYP. L'utilisation concomitante de cimétidine, un pan-inhibiteur du CYP, a entrainé une multiplication par deux de l'exposition à la chloroquine. En l'absence d'études d'interactions médicamenteuses *in vivo* avec l'hydroxychloroquine, la prudence est recommandée (par exemple, par la surveillance des réactions indésirables) lorsque la cimétidine ou des inhibiteurs puissants du CYP2C8 et/ou du CYP3A4, ou du CYP2D6 (tels que gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazole, clarithromycine, jus de pamplemousse, fluoxétine, paroxétine, quinidine) sont administrés de manière concomitante.

+ Médicaments inducteurs enzymatiques

Une efficacité insuffisante de l'hydroxychloroquine a été rapportée lorsque la rifampicine, un puissant inducteur du cim2C8 et du CYP3A4, a été administrée en concomitance. La prudence est conseillée (par exemple, par la surveillance de l'efficacité) lorsque des inducteurs puissants du CYP2C8 et/ou du CYP3A4 (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne) sont administrés de façon concomitante.

+ Substrats du CYP2D6

L'hydroxychloroquine inhibe le CYP2D6 *in vitro*. Chez des patients recevant de l'hydroxychloroquine et une dose unique de métoprolol, un ligand du CYP2D6, la Cmax et l'ASC du métoprolol ont été multipliées par 1,7, ce qui suggère que l'hydroxychloroquine est un faible inhibiteur du CYP2D6.

La prudence est conseillée (par exemple, par la surveillance des effets indésirables ou des concentrations plasmatiques, selon le cas) lorsque des substrats du CYP2D6 à index thérapeutique étroit (par exemple la flécaïnide, la propafénone) sont administrés de façon concomitante.

+ Substrats du CYP3A4

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

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Risque accru de convulsions.

+ Médicaments antiépileptiques

L'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante d'hydroxychloroquine.

+ Médicaments hypoglycémiants

L'utilisation d'hypoglycémiants avec l'hydroxychloroquine peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant de l'hydroxychloroquine.

+ Autres associations

Dans une étude d'interaction simple dose, il a été rapporté que la chloroquine réduit la biodisponibilité du praziquantel. Il n'existe pas de données sur un effet similaire en cas de traitement par hydroxychloroquine. Par extrapolation, en raison de similarités de structure et de paramètres pharmacocinétiques entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, un effet similaire peut être attendu pour PLAQUENIL.

Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand l'hydroxychloroquine est administrée concomitamment à des médicaments à base d'agalsidase.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'une étude de cohorte basée sur une population comprenant 2 045 grossesses exposées à l'hydroxychloroquine suggèrent une légère augmentation du risque relatif (RR) de malformations congénitales associées à l'exposition à l'hydroxychloroquine au cours du premier trimestre (n = 112 événements). Pour une dose journalière ? 400 mg, le RR était de 1,33 (IC à 95 %, 1,08 – 1,65). Pour une dose journalière 400 mg, le RR était de 0,95 (IC à 95 %, 0,60 – 1,50). Des études sur animaux avec la chloroquine (structure similaire) ont montré une toxicité sur la reproduction après une exposition importante de la femelle gestante (Voir section 5.3).

Chez l'Homme, l'hydroxychloroquine traverse le placenta, les concentrations sanguines chez le fœtus sont similaires aux concentrations sanguines maternelle.

L'hydroxychloroquine doit être évité pendant la grossesse sauf si de l'avis du médecin, le bénéfice attendu est supérieur aux risques potentiels encourus. Si le traitement avec l'hydroxychloroquine est nécessaire durant la grossesse, la dose efficace la plus faible devra être utilisée

En cas de traitement prolongé pendant la grossesse, tenir compte pour le suivi de l'enfant, du profil d'effets indésirables de l'hydroxychloroquine, notamment ophtalmologiques.

Allaitement

L'hydroxychloroquine passe dans le lait maternel (en moyenne 2% de la dose maternelle après ajustement sur les poids corporels respectifs). Les données disponibles de sécurité chez l'enfant allaité ne permettent pas de conclure à un risque. L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré une altération de la fertilité masculine pour la chloroquine (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données pertinentes chez l'Homme pour l'hydroxychloroquine.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de l'accommodation attachés à l'emploi de ce produit.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et peuvent survenir aux fréquences suivantes : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 et 1/100), rare (? 1/10 000 et 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables

Affections oculaires	Fréquent	Une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut survenir. Elle est dose dépendante.
	Peu fréquent	Des modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Soit elles sont asymptomatiques, soit elles provoquent des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement. Des rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et du champ visuel (incluant l'amputation du champ visuel) ont été rapportées et imposent l'arrêt immédiat du traitement. Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Ces atteintes rétiniennes peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et péricentral ou des scotomes temporaux et de visions anormales des couleurs. Il existe cependant un risque de progression de cette atteinte même après l'arrêt du traitement.
	Fréquence indéterminée	Des cas de maculopathies et de dégénérescence maculaire ont été rapportés et peuvent être irréversibles (voir rubrique 4.4).
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, nausées.
	Fréquent	Diarrhées, vomissements. Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, éruption cutanée.

Peu fréquent	Modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux, alopécie. Ces anomalies disparaissent généralement après l’arrêt du traitement.

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

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Des myopathies ont été rapportées conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux. Ces myopathies peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie qui peut mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (voir rubriques 4.4 et 4.9). Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués (voir rubrique 4.4). L'arrêt du médicament peut conduire à la guérison.
		Allongement de l'intervalle QT chez les patients à risque pouvant entraîner une arythmie (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire) (voir rubriques 4.4 et 4.9).
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire (voir rubrique 4.4), anémies, anémies aplasiques, agranulocytoses, leuconeutropénies et thrombocytopénies.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges, acouphènes.
	Fréquence indéterminée	Surdité.
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées.
	Fréquence indéterminée	Convulsions, neuropathie périphérique : diminution des réflexes ostéo-tendineux, et anomalies de la conduction nerveuse (voir rubrique 4.4), troubles extrapyramidaux tels que dystonie, dyskinésie et tremblements (voir rubrique 4.4).
Affections psychiatriques	Fréquent	Labilité affective.

	Peu fréquent	Nervosité.
	Fréquence indéterminée	Comportement suicidaire, psychose, dépression, hallucinations, anxiété, agitation, confusion, délires, état maniaque et troubles du sommeil.
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique.
	Fréquence indéterminée	Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (DILI), incluant atteinte hépatocellulaire, atteinte hépatique cholestatique, hépatite aiguë, atteinte hépatique mixte hépatocellulaire/cholestatique et hépatite fulminante.
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Urticaire, angiœdème et bronchospasme.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie.
	Fréquence indéterminée	Hypoglycémie. Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.
		Phospholipidose : Des cas de phospholipidose induite par l’hydroxychloroquine ont été rapportés. La phospholipidose médicamenteuse peut survenir dans différents systèmes d’organes, tels que le cœur, le rein et les muscles, causant une toxicité (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes de surdosage en hydroxychloroquine :

- Doses absorbées ? 25 mg/kg.

Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. En cas d'intoxication grave, un élargissement du complexe QRS, des bradycardies, un rythme nodal, un allongement de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire, une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire peuvent survenir. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG (aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS) ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement.

Une hypokaliémie peut avoir lieu, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque.

Conduite à tenir :

Toute suspicion d'intoxication par l'hydroxychloroquine impose l'hospitalisation. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par l'hydroxychloroquine impose une prise en charge pré-hospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage peut être posée. En cas d'intoxication grave (dose supposée ingérée ? 4 g ou hypotension et/ou signes ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé :

- Adrénaline : 0,25 microgramme/kg/min.
- Intubation, ventilation assistée.
- Diazépam : 2 mg/kg en 30 minutes, puis 2 à 4 mg/kg/24 heures.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination rapide de l'hydroxychloroquine en cas d'intoxication (la clairance de dialyse représente 15 % de la clairance totale). L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguinotransfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage à l'hydroxychloroquine.

Un surdosage en amino-4-quinoléine est particulièrement dangereux chez les nourrissons. De faibles doses de 1 à 2 g se sont avérées mortelles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques

(M : appareil locomoteur)

(D : dermatologie)

La substitution du groupe hydroxyéthyl au groupement éthyl sur la chaîne latérale de la 4-amino-quinoléïne lui confère une action anti-inflammatoire et antalgique.

L'effet antalgique peut apparaître rapidement. L'action sur les signes articulaires est en général retardée.

Un ralentissement de la vitesse de sédimentation peut être observé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une étude réalisée (en 1989) chez 5 volontaires sains montre que l'hydroxychloroquine est bien absorbée. Après administration orale, les concentrations maximales plasmatiques ou sanguines sont atteintes en 3 à 4 heures environ. Sa biodisponibilité absolue a été estimée à environ 79 % (écart-type de 12 %) à jeun. La nourriture ne modifie pas la biodisponibilité orale de l'hydroxychloroquine.

Distribution

L'hydroxychloroquine est caractérisée par un grand volume de distribution (5 500 L, lorsqu'on l'évalue à partir des concentrations sanguines, 44 000 L, lorsqu'on l'évalue à partir des concentrations plasmatiques), en raison de son accumulation importante dans les tissus (comme les yeux, les reins, le foie et les poumons) et il a été démontré qu'elle s'accumule dans les cellules sanguines, avec un rapport sang/plasma de 7,2. Environ 50 % de l'hydroxychloroquine se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le métabolisme de l'hydroxychloroquine n'est pas clairement élucidé. Les données disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée en N-désethylhydroxychloroquine et en deux autres métabolites communs avec la chloroquine, la désethylchloroquine et bidésethylhydroxychloroquine. Les voies métaboliques, notamment l'implication des cytochromes P450, ne sont pas connues. *In vitro*, l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6 ainsi que par la FMO-1 et la MAO-A, sans implication majeure d'un seul CYP ou d'une seule enzyme.

Elimination

L'hydroxychloroquine présente un profil d'élimination multiphasique avec une longue demi-vie d'élimination terminale de 30 à 50 jours correspondant à un relargage de l'hydroxychloroquine à partir des tissus profonds. L'excrétion est majoritairement fécale. Approximativement 20-25 % du produit inchangé est éliminé par voie urinaire. Après une administration orale chronique et répétée de 200 mg et 400 mg de sulfate d'hydroxychloroquine une fois par jour chez des patients adultes atteints de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations moyennes dans le sang à l'état d'équilibre étaient d'environ 450-490 ng/ml et 870-970 ng/ml, respectivement.

Linéarité

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Effets de l'hydroxychloroquine sur d'autres médicaments

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

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

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

Insuffisance rénale

Il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale chez les patients modifie de manière significative la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine car l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée et seulement 20 à 25 % de la dose d'hydroxychloroquine sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. L'exposition à l'hydroxychloroquine peut augmenter jusqu'à 46 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine n'a pas été évalué dans une étude pharmacocinétique spécifique. L'hydroxychloroquine étant principalement métabolisée, une augmentation de l'exposition à l'hydroxychloroquine est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Les données disponibles concernant des patients âgés atteints de polyarthrite rhumatoïde sont limitées et suggèrent que les expositions à l'hydroxychloroquine restent dans les mêmes valeurs que celles observées chez les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données de la littérature disponibles à ce jour ont montré que la chloroquine provoque des mutations géniques et/ou des cassures chromosomiques dans des études *in vitro* et/ou *in vivo*.

Sur la base de rapports de littérature, des effets fœto-létaux et tératogènes (malformations oculaires) ont été rapportés chez les rats après administration de doses de chloroquine élevées supérieures ou égales à 250 mg/kg. Les études auto-radiographiques ont montré que lorsqu'elle est administrée en début ou en fin de la gestation, la chloroquine s'accumule dans les yeux et les oreilles.

Une étude effectuée sur des rats mâles après 30 jours de traitement avec la chloroquine par voie orale à 5 mg/jour a montré des modifications des paramètres spermatiques (viabilité, morphologie), et une diminution des concentrations de testostérone, du poids des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate. Une diminution du taux de fertilité a également été observée chez le rat après administration intrapéritonéale de 10 mg/kg/jour.

Sur la base des études conduites, il a été démontré que l'hydroxychloroquine n'était pas génotoxique.

Aucune étude pertinente de cancérogénicité n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, povidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Pelliculage:

Hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 364 414 6 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.