



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 MARS 2022

Sulfate d'hydroxychloroquine
PLAQUENIL 200 mg, comprimé

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans :

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.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité PLAQUENIL 200 mg (sulfate d'hydroxychloroquine), comprimé portant sur l'ensemble des données cliniques et sur les conditions de prescription.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

► Rectificatif du 13/01/2020 :

Modification des conditions de prescription et délivrance ; médicament désormais soumis à prescription médicale (liste II) faisant suite au décret du 15 janvier 2020 applicable au 16 janvier 2020.

► Rectificatif du 28/04/2020 :

- 4.6 (fertilité, grossesse, allaitement) : remplacement de « une contraception efficace est recommandée » par « il est conseillé de mettre en place une contraception » chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt de traitement. Ajout de « Un risque génotoxique potentiel a été identifié dans les études non cliniques ». Précision sur la part d'hydroxychloroquine sécrétée dans le lait maternel.
- 5.2 (pharmacocinétique) notamment des informations relatives à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

► Rectificatif du 10/07/2020 faisant suite à l'opinion positive du RMS (Irlande) :

- 4.5 (interactions avec d'autres médicaments) notamment concernant « les effets des autres produits sur l'hydroxychloroquine » et « les effets de l'hydroxychloroquine sur d'autres produits médicinaux ».
- 5.2 (propriétés pharmacocinétiques) notamment des informations relatives à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

► Rectificatif du 07/08/2020 :

Mise à jour des sections :

- 4.1 : ajout d'un paragraphe spécifique à l'indication pédiatrique. La lucite reste uniquement une indication chez l'adulte.
- 4.2 : ajout d'un paragraphe précisant la dose maximale à administrer chez l'enfant (pas plus de 6,5 mg/kg).
- 4.4 : ajout de la recommandation d'examen ophtalmologique pour éviter les complications de la rétine.

► Rectificatif du 21/04/2021 :

- 2 : ajout de la quantité de lactose.
- 4.4 : mise à jour de la partie sur le lactose (en accord avec les recommandations).
- 4.4 : ajout d'une partie relative au comportement suicidaire et sur les troubles psychiatriques.
- 4.8 : ajout de « comportement suicidaire », « dépression », « hallucinations », « anxiété », « agitation », « confusion », « désillusions », « troubles maniaque », « troubles du sommeil » et « troubles psychotiques ».

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 23 juillet 2014), prenant en compte le libellé actuel des indications chez l'adulte et l'enfant.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 09 mars 2022
Présentations concernées	<u>PLAQUENIL 200 mg, comprimé</u> B/30 (CIP : 34009 364 414 6 0)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale, date de validation de l'AMM) : 27/10/2004 Date des rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">- 13/01/2020- 28/04/2020- 10/07/2020- 07/08/2020- 21/04/2021.
Code ATC	P01BA02

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE PLAQUENIL 200 MG (SULFATE D'HYDROXYCHLOROQUINE, COMPRIME)

<u>Tableau des rubriques modifiées du RCP de PLAQUENIL</u>	
<u>Dernier RCP soumis à la HAS datant du 1^{er} février 2019,</u>	<u>RCP actuellement en vigueur datant du 21 avril 2021</u>
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Sulfate d'hydroxychloroquine 200 mg Pour un comprimé pelliculé.</p> <p>Excipient à effet notoire : lactose.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Sulfate d'hydroxychloroquine 200 mg Pour un comprimé pelliculé.</p> <p>Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (35,25 mg par comprimé pelliculé).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>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.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Adultes :</p> <p>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.</p> <p>Enfants de plus de 6 ans (et d'au moins 31 kg de poids corporel idéal) et adolescents :</p> <p>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.</p>

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

Chez l'adulte :

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.

Chez l'enfant :

10 à 20 mg/kg et par jour pendant une durée minimale de 6 mois.

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 en hydroxychloroquine inférieure à 7 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 débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours.

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.

4.2. 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 débiter 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.

<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><u>Rétinopathie</u></p> <p>Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées d'hydroxychloroquine, une rétinopathie peut survenir.</p> <p>Afin de dépister les complications rétinienne 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.</p> <p>Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément.</p> <p>Le caractère dose dépendant des effets indésirables oculaires ayant été établi, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.</p> <p>En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :</p> <p>La dose quotidienne prescrite :</p> <p>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.</p> <p>La durée du traitement :</p> <p>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.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>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.</p> <p><u>Rétinopathie</u></p> <p>Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées d'hydroxychloroquine, une rétinopathie peut survenir.</p> <p>Afin de dépister les complications rétinienne 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.</p> <p>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 électrorétinographie multifocale.</p> <p>Le caractère dose dépendant des effets indésirables oculaires ayant été établi, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.</p> <p>En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :</p> <p>La dose quotidienne prescrite :</p> <p>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.</p> <p>La durée du traitement :</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
---	--

<p>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.</p> <p>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 clinique peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).</p> <p>Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.</p> <p>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 rétinienne (et des perturbations visuelles) peuvent progresser même après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).</p> <p>[...]</p> <p>Risque carcinogène</p> <p>Les données disponibles sur la génotoxicité de l'hydroxychloroquine sont limitées, par conséquent les données de la chloroquine ont été prises en compte en raison de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques des deux molécules. Les données issues de la littérature ont montré un potentiel génotoxique de la chloroquine in vitro et in vivo. Aucune étude pertinente de cancérogénicité n'a été fournie pour l'hydroxychloroquine ou la chloroquine.</p> <p>Chez l'Homme, les données sont insuffisantes pour écarter un risque augmenté de cancer chez les patients recevant un traitement au long cours.</p>	<p>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.</p> <p>Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.</p> <p>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 rétinienne (et des perturbations visuelles) peuvent progresser même après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).</p> <p>[...]</p> <p>Risque carcinogène</p> <p>Les données disponibles sur la génotoxicité de l'hydroxychloroquine sont limitées, par conséquent les données de la chloroquine ont été prises en compte en raison de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques des deux molécules. Les données issues de la littérature ont montré un potentiel génotoxique de la chloroquine in vitro et in vivo. Aucune étude pertinente de cancérogénicité n'a été fournie pour l'hydroxychloroquine ou la chloroquine.</p> <p>Chez l'Homme, les données sont insuffisantes pour écarter un risque augmenté de cancer chez les patients recevant un traitement au long cours.</p> <p>Comportement suicidaire et troubles psychiatriques</p> <p>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.</p>
---	---

<p><u><i>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</i></u></p> <p>La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.</p>	<p><u><i>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</i></u></p> <p>La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.</p>
--	--

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.

+ Pipéraquline

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 en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire (voir rubriques 4.4 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.

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.

+ Pipéraquline

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

Le potentiel d'inhibition de l'hydroxychloroquine sur les substrats de la P-gp n'a pas été évalué. Les observations *in vitro* montrent que toutes les autres aminoquinoléines testées inhibent la P-gp. Par conséquent, il existe un potentiel d'augmentation des

<p>+ Hormones thyroïdiennes</p> <p>Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes.</p> <p>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.</p> <p>+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon</p> <p>Diminution de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine.</p> <p>Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance de l'hydroxychloroquine (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ <i>Cimétidine</i></p> <p>Ralentissement de l'élimination de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage.</p> <p>+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène</p>	<p>concentrations de substrat de la P-gp lorsque l'hydroxychloroquine est administrée de façon concomitante.</p> <p>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, la ciclosporine, le dabigatran) sont administrés de façon concomitante.</p> <p>+ Hormones thyroïdiennes</p> <p>Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes.</p> <p>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.</p> <p>+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon</p> <p>Diminution de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine.</p> <p>L'administration concomitante avec des antiacides contenant 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.</p> <p>Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de l'hydroxychloroquine (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Médicaments inhibiteurs enzymatiques</p> <p>+ <i>Cimétidine</i></p> <p>Ralentissement de l'élimination de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage. L'utilisation concomitante de la cimétidine, un inhibiteur faible/modéré de plusieurs cytochromes, dont le CYP2C8 et le CYP3A4, a entraîné une multiplication par deux de l'exposition à la chloroquine. Par extrapolation, en raison des similitudes de structure et de voies d'élimination métabolique entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, une interaction similaire peut être observée pour l'hydroxychloroquine.</p> <p>+ Autres</p> <p>La prudence est recommandée (par exemple, la surveillance des effets indésirables) lorsque des inhibiteurs forts ou modérés du CYP2C8 et du CYP3A4 (par exemple le</p>
--	--

<p>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.</p>	<p>gemfibrozil, le clopidogrel, le ritonavir, l'itraconazole, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) sont administrés de façon concomitante.</p>
<p>Risque accru de convulsions.</p>	<p>+ Médicaments inducteurs enzymatiques</p>
<p>+ Médicaments antiépileptiques</p>	<p>Une efficacité insuffisante de l'hydroxychloroquine a été rapportée lorsque la rifampicine, un puissant inducteur du CYP2C8 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 du CYP3A4 (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne) sont administrés de façon concomitante.</p>
<p>L'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante d'hydroxychloroquine.</p>	<p>+ Substrats du CYP2D6</p>
	<p>Chez des patients recevant de l'hydroxychloroquine et une dose unique de métoprolol, un ligand du CYP2D6, la C_{max} 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.</p>
	<p>+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène</p> <p>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.</p>
	<p>Risque accru de convulsions.</p>
	<p>+ Médicaments antiépileptiques</p>
	<p>L'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante d'hydroxychloroquine.</p>
	<p>+ Médicaments hypoglycémiant</p>
	<p>L'utilisation d'hypoglycémiant avec l'hydroxychloroquine peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant de l'hydroxychloroquine.</p>
	<p>+ Autres associations</p>
	<p>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</p>

<p>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.</p> <p>Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand l'hydroxychloroquine est administré concomitamment à des médicaments à base d'agalsidase.</p> <p>+ Médicaments hypoglycémiants</p> <p>L'utilisation d'hypoglycémiants avec l'hydroxychloroquine peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant de l'hydroxychloroquine.</p>	<p>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.</p> <p>Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand l'hydroxychloroquine est administré concomitamment à des médicaments à base d'agalsidase.</p>
---	--

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

En raison du risque génotoxique potentiel de l'hydroxychloroquine (voir rubrique 5.3), par mesure de précaution, une contraception efficace **est recommandée** chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Les données non cliniques disponibles pour l'hydroxychloroquine sont limitées, par conséquent les données de la chloroquine sont prises en compte en raison de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques des deux molécules.

Les études chez l'animal avec la chloroquine ont montré une toxicité sur la reproduction (mort fœtale et malformations oculaires) (voir rubrique 5.3).

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

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif pour le fœtus ou le nouveau-né.

Compte tenu **du** risque génotoxique potentiel **de l'hydroxychloroquine (voir rubrique 5.3),** l'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins que la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus. En effet, dans certaines situations cliniques où le traitement par hydroxychloroquine permet de contrôler la pathologie et le risque de rechute, la poursuite du traitement au cours de la grossesse peut s'avérer nécessaire. Des études ont montré une réduction des poussées lupiques lors d'un traitement par hydroxychloroquine au cours de la grossesse.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

En raison du risque génotoxique potentiel de l'hydroxychloroquine (voir rubrique 5.3), par mesure de précaution, **il est conseillé de mettre en place** une contraception efficace chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Les données non cliniques disponibles pour l'hydroxychloroquine sont limitées, par conséquent les données de la chloroquine sont prises en compte en raison de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques des deux molécules.

Les études chez l'animal avec la chloroquine ont montré une toxicité sur la reproduction (mort fœtale et malformations oculaires). **Un risque génotoxique potentiel a été identifié dans les études non cliniques** (voir rubrique 5.3).

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

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif pour le fœtus ou le nouveau-né. **Il n'y a pas d'impact clinique connu du risque génotoxique potentiel de l'hydroxychloroquine à ce jour.**

Compte tenu **de ce** risque génotoxique potentiel, l'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins que la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus. En effet, dans certaines situations cliniques où le traitement par hydroxychloroquine permet de contrôler la pathologie et le risque de rechute, la poursuite du traitement au cours de la grossesse peut s'avérer nécessaire. Des études ont montré une réduction des poussées lupiques lors d'un traitement par hydroxychloroquine au cours de la grossesse.

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.

<p>L'hydroxychloroquine passe dans le lait maternel. Compte tenu de la nature de ses effets indésirables l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.</p>	<p>Cependant, compte tenu du risque potentiel de génotoxicité de l'hydroxychloroquine (voir rubrique 5.3), l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.</p>
--	--

4.8. Effets indésirables

[...]

Troubles psychiatriques

Peu fréquent :

Nervosité.

Fréquence indéterminée :

~~Psychose.~~

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent :

Anomalies des tests de la fonction hépatique.

4.8. Effets indésirables

[...]

Troubles 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Résorption rapide par le tractus digestif.

Taux plasmatique maximal en 1 à 2 heures, durable par liaison aux protéines plasmatiques.

Tropismes hépatique et rénal.

Métabolisation par alkylation et glycuconjugaison.

Élimination rénale lente.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Au niveau sanguin, l'hydroxychloroquine s'accumule au niveau des hématies. Le rapport concentrations dans le sang par concentrations plasmatique est d'environ 7,2. La liaison aux protéines plasmatiques est modérée, d'environ 50%. L'hydroxychloroquine est caractérisée par un grand volume de distribution (5500 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 et de sa distribution dans de nombreux tissus et cellules sanguines.

Biotransformation

Le métabolisme de l'hydroxychloroquine n'est pas clairement élucidé. Les données disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine est principalement métabolisée en déséthylhydroxychloroquine et en deux autres métabolites communs avec la chloroquine, la déséthylchloroquine et bidéséthylhydroxychloroquine. Les voies métaboliques, notamment l'implication des cytochromes P450, ne sont pas connues. On peut extrapoler à partir de la chloroquine, que l'hydroxychloroquine pourrait être métabolisée *in vitro* par les mêmes cytochromes que la chloroquine, à savoir les CYP2C8 et CYP3A, et dans une moindre mesure par le CYP2D6. Après administration orale chronique et répétée de 200 mg et 400 mg de sulfate d'hydroxychloroquine une fois par jour à des patients adultes atteints de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient respectivement d'environ 450-490 ng/mL et 870-970 ng/mL dans le sang.

Les prévisions des études pharmacocinétiques à dose unique indiquent que l'état d'équilibre des concentrations sanguines est atteint dans les 4 mois suivant le traitement.

Excrétion

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 partie des tissus profonds. L'excrétion est majoritairement fécale. Approximativement 20-25% du produit inchangé est éliminé par voie urinaire.
CONDITION DES PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Médicament non soumis à prescription médicale.	CONDITION DES PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II.