

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMylan-Hydroxychloroquine

Sulfate d'hydroxychloroquine USP

Comprimés dosés à 200 mg

USP

Anti-inflammatoire – Antipaludéen

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
Canada, M8Z 2S6

Date de révision : Le 13 avril 2018

N° de contrôle : 214821

**PrMYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE
(SULFATE D'HYDROXYCHLOROQUINE)**

Comprimés dosés à 200 mg

USP

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire – Antipaludéen

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE (sulfate d'hydroxychloroquine) appartient à la classe des amino-4 quinoléines. Mylan-Hydroxychloroquine s'est montrée bénéfique pour de 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.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE (sulfate d'hydroxychloroquine) est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux discoïde et disséminé chez des patients qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à des médicaments dont le potentiel d'effets indésirables graves est moins grand.

Il est indiqué également pour 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*. Il 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. Il 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*, il abolit la crise aiguë et guérit complètement l'infection, à moins que celle-ci ne soit due à une souche résistante de *P. falciparum*.

CONTRE-INDICATIONS

- rétinopathie préexistante
- hypersensibilité connue aux amino-4 quinoléines

- utilisation chez les enfants de moins de 6 ans (les comprimés de 200 mg ne sont pas adaptés à un poids corporel < 35 kg) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Enfants).

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.

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines :

Il est recommandé de conseiller aux patients sous traitement par Mylan-Hydroxychloroquine de ne pas conduire ni d'utiliser de machines, car l'hydroxychloroquine 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.

Paludisme

L'hydroxychloroquine 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.

Carcinogénèse et mutagenèse :

Selon des études expérimentales, la chloroquine pourrait provoquer des mutations géniques. On n'a pas mené d'études de longue durée chez l'animal afin d'évaluer son pouvoir carcinogène (voir la section TOXICOLOGIE). 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 :

Des cas de myocardiopathie entraînant une insuffisance cardiaque, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par Mylan-Hydroxychloroquine. Mylan-Hydroxychloroquine 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 les sections RÉACTIONS INDÉSIRABLES et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Mylan-Hydroxychloroquine peut induire des arythmies cardiaques (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Le sulfate d'hydroxychloroquine allonge l'intervalle QT. On a signalé des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes chez des patients traités par sulfate

d'hydroxychloroquine (voir la section SURDOSAGE). Par conséquent, Mylan-Hydroxychloroquine ne doit pas être administré avec d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT. En outre, son emploi commande la prudence en présence de cardiopathie avérée, d'antécédents familiaux de mort soudaine inexplicable apparemment imputable à une arythmie cardiaque, et de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc d'origine médicamenteuse (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, RÉACTIONS INDÉSIRABLES et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Endocrine et Métabolisme :

Il a été démontré que Mylan-Hydroxychloroquine 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 Mylan-Hydroxychloroquine 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 Mylan-Hydroxychloroquine, 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 Mylan-Hydroxychloroquine et envisager un autre traitement. Lorsque les patients utilisent Mylan-Hydroxychloroquine en concomitance avec des antidiabétiques, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline ou d'antidiabétiques étant donné que Mylan-Hydroxychloroquine peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES ci-dessous).

Hématologie :

Il convient d'effectuer un hémogramme périodique chez les patients sous traitement prolongé, à cause du risque de dépression de la moelle osseuse (voir la section EFFETS ADVERSEES). En présence d'un trouble hématologique grave n'ayant aucun lien avec l'affection traitée, il faut cesser l'administration du médicament.

Faire preuve de prudence chez les patients qui ont une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Musculo-squelettique :

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 la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Neurologique :

Des réactions extrapyramidales ont été rapportées chez les patients prenant Mylan-Hydroxychloroquine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les symptômes peuvent persister chez certains patients après l'arrêt du traitement.

Ophthalmologique :

On a observé des lésions rétinienne irréversibles chez certains patients ayant suivi un traitement

de longue durée ou à fortes doses d' amino-4 quinoléines 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 avec le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser Mylan-Hydroxychloroquine 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 la section EFFETS ADVERSES).

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 rétiens au rouge. Les symptômes visuels inexplicables, tels les stries ou les éclairs lumineux, devraient être aussi considérés comme des manifestations possibles d'une rétinopathie.

Psychiatrie :

Des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités avec de l'hydroxychloroquine (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Peau :

Des réactions dermatologiques à sulfate d'hydroxychloroquine sont possibles. Ce médicament est déconseillé pour le traitement du psoriasis ou de la porphyrie, car il risque de les exacerber. Faire preuve de prudence chez les patients qui sont atteints de psoriasis.

Santé sexuelle :***Fertilité***

Des études menées chez l'animal ont révélé que la chloroquine inhibe la fertilité masculine (voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité liée à la reproduction et au développement). Il n'existe pas de données chez l'être humain.

Populations particulières***Grossesse :***

L'hydroxychloroquine franchit la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine durant la grossesse sont limitées. On devrait éviter d'utiliser d'hydroxychloroquine durant la grossesse. Il convient de noter que les amino-4 quinoléines à doses thérapeutiques ont été associées à des lésions du système nerveux central, en particulier d'ototoxicité (toxicité auditive et vestibulaire, surdité congénitale), d'hémorragies rétinienne et d'anomalie de la pigmentation rétinienne chez le fœtus.

On a constaté des décès embryonnaires et des malformations oculaires chez la progéniture suivant l'administration de fortes doses de chloroquine à des rates gravides (voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité liée à la reproduction et au développement).

Allaitement :

Il convient d'être prudent en utilisant l'hydroxychloroquine durant l'allaitement, car elle est excrétée en petites quantités dans le lait maternel et les nourrissons sont extrêmement sensibles aux effets toxiques des amino-4 quinoléines.

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 la section CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique :

Faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou alcoolisme, pour lesquels il peut être nécessaire de réduire la dose, ainsi que chez les patients

prenant des médicaments connus pour leurs effets sur le foie. On a signalé des cas isolés d'anomalie des tests d'exploration de la fonction hépatique et quelques cas d'insuffisance hépatique fulminante.

Insuffisance rénale :

Faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, pour lesquels il peut être nécessaire de réduire la dose, ainsi que chez les patients prenant des médicaments connus pour leurs effets sur les reins.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le tableau qui suit présente les interactions médicamenteuses potentielles avec Mylan-Hydroxychloroquine. On devrait également faire preuve de prudence lors de l'utilisation de Mylan-Hydroxychloroquine chez des patients qui prennent des médicaments susceptibles de provoquer des réactions oculaires ou cutanées indésirables (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dénomination commune	Effet/ commentaire clinique
Agalsidase	Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase lorsque Mylan-Hydroxychloroquine est administré en concomitance avec l'agalsidase.
Antibiotiques aminoglycosides	Mylan-Hydroxychloroquine 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.
Amiodarone	Il existe un risque accru d'induction d'arythmies ventriculaires lorsque Mylan-Hydroxychloroquine est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments arythmogènes.
Antiacides	Tout comme pour la chloroquine, les antiacides peuvent diminuer l'absorption de Mylan-Hydroxychloroquine; par conséquent, il est conseillé d'observer un intervalle de quatre heures entre l'administration de Mylan-Hydroxychloroquine et l'administration d'un antiacide.
Antidiabétiques	Ces agents peuvent accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant, c'est pourquoi il peut être nécessaire de réduire les doses des antidiabétiques.

Dénomination commune	Effet/ commentaire clinique
Antiépileptiques	L'activité des antiépileptiques peut être altérée s'ils sont administrés en concomitance avec Mylan-Hydroxychloroquine.
Antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif	Mylan-Hydroxychloroquine peut abaisser le seuil convulsif. L'administration de Mylan-Hydroxychloroquine en concomitance avec d'autres antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. la méfloquine) peut accroître le risque de convulsions.
Agents arythmogènes	Il existe un risque accru d'induction d'arythmies ventriculaires lorsque Mylan-Hydroxychloroquine est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments arythmogènes.
Cyclosporine	Des concentrations plasmatiques accrues de cyclosporine ont été signalées lorsque la cyclosporine et Mylan-Hydroxychloroquine ont été administrés en concomitance.
Cimétidine	Mylan-Hydroxychloroquine 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 de son métabolisme par la cimétidine, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'antipaludéen.
Digoxine	L'administration concomitante d'hydroxychloroquine et de digoxine peut se traduire par une augmentation de la concentration sérique de digoxine; il convient donc de surveiller la concentration sérique de digoxine chez les patients recevant un tel traitement d'association.
Médicaments qui allongent l'intervalle QT et autres arythmogènes	L'hydroxychloroquine 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 Mylan-Hydroxychloroquine est administré avec d'autres arythmogènes, comme l'amiodarone et la moxifloxacine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).
Insuline	L'hydroxychloroquine pouvant accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline.
Méfloquine	Mylan-Hydroxychloroquine peut abaisser le seuil convulsif. L'administration concomitante de Mylan-

Dénomination commune	Effet/ commentaire clinique
	Hydroxychloroquine avec d'autres antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. la méfloquine) peut accroître le risque de convulsions.
Moxifloxacine	Le risque d'induction d'arythmies ventriculaires peut être accru si Mylan-Hydroxychloroquine est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments arythmogènes.
Néostigmine	Mylan-Hydroxychloroquine 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.
Praziquantel	Mylan-Hydroxychloroquine 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.
Tamoxifène/Médicaments connus pour provoquer une toxicité rétinienne	Un risque accru de rétinopathie toxique a été signalé lorsque Mylan-Hydroxychloroquine a été utilisé simultanément avec le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser Mylan-Hydroxychloroquine en concomitance avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).
Vaccins : Vaccin diploïde d'origine humaine contre la rage	Mylan-Hydroxychloroquine 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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

L'hydroxychloroquine allonge l'intervalle QT. On a signalé des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes chez des patients traités par l'hydroxychloroquine (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Peu fréquent : Maculopathies qui peuvent être irréversibles.

Rétinopathie accompagnée de changement de pigmentation et d'altérations du champ visuel. 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 ou une photophobie. Elles peuvent être passagères ou sont réversibles à l'arrêt du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Mylan-Hydroxychloroquine peut exacerber la porphyrie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 de l'affect.

Peu fréquent : Nervosité.

Fréquence inconnue : Psychose, comportements suicidaires.

Troubles cutanés et sous-cutanés

Fréquent : Éruptions cutanées, prurit.

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

Fréquence inconnue : Éruption bulleuse (éruption urticarienne, morbilliforme, lichéniforme, maculopapuleuse, purpurique, érythème annulaire centrifuge), nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome DRESS (éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux), photosensibilité, dermatite exfoliatrice, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

La PEAG doit être distinguée du psoriasis, bien que Mylan-Hydroxychloroquine puisse également déclencher des crises de psoriasis. Cette affection peut s'accompagner de fièvre et d'hyperleucocytose. L'issue est habituellement favorable après l'arrêt du médicament.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage par les amino-4 quinoléines est dangereux, en particulier chez les nourrisson 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, 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. 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 immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

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.

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 : MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE (sulfate d'hydroxychloroquine) peut être utilisé de façon sécuritaire et efficace en association avec des corticostéroïdes, des salicylates, des AINS et du méthotrexate et 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. D'autres schémas de traitement utilisant d'autres agents que les stéroïdes et les AINS sont à l'étude. 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.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30 °C).

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés pelliculés blancs en forme d'arachide, portant l'inscription « HQ 200 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre, marquées en creux, sont offerts en flacon de 100 comprimés.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium dihydraté DC, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 400 et polyéthylèneglycol 8000.

TOXICOLOGIE

Comme on ne dispose que de données précliniques limitées sur l'hydroxychloroquine, on rapporte ici les données obtenues avec la chloroquine, vu la similarité de ces deux produits en matière de structure et de propriétés pharmacologiques.

Génotoxicité

Il existe des données limitées sur la génotoxicité de l'hydroxychloroquine.

Selon les publications, la chloroquine est un agent génotoxique faible qui peut provoquer à la fois des mutations géniques et des bris au niveau des chromosomes/de l'ADN. Les mécanismes en cause pourraient comprendre l'intercalation de l'ADN ou le stress oxydatif. On a obtenu des résultats tant positifs que négatifs dans le cadre de tests de mutation génique inverse in vitro recourant à des bactéries (test d'Ames) et d'études in vivo réalisées à l'aide de rongeurs (échange de chromatides-soeurs dans des cellules de moelle osseuse chez la souris, anomalie chromosomique dans les cellules de moelle osseuse chez le rat et bris de brin d'ADN chez le rat dans plusieurs organes lorsque les animaux étaient exposés par voie intrapéritonéale).

Carcinogénicité

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.

Toxicité liée à la reproduction et au développement

Il existe des données limitées sur la tératogénicité de l'hydroxychloroquine.

L'administration de doses supratherapeutiques de chloroquine ont donné lieu à un taux de mortalité foetale de 25% et à des malformations oculaires chez 45 % des foetus. 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 n'existe aucune donnée 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 fécondité et 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.

PrMYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE

(Sulfate d'hydroxychloroquine)

Comprimés dosés à 200 mg

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Avant de commencer à prendre MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE, veuillez lire attentivement tous les renseignements contenus dans ce dépliant. Veuillez le conserver avec vos autres documents relatifs à votre santé afin de le consulter au besoin.

Gardez ce médicament hors de la portée des nourrissons et des jeunes enfants. Si vous croyez qu'un nourrisson ou un jeune enfant a avalé ne serait-ce qu'un seul comprimé, emmenez-le immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus près ou téléphonez au 911.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AVANT DE COMMENCER À PRENDRE MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE

- Ne prenez pas MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE si vous êtes allergique au sulfate d'hydroxychloroquine, à tout médicament semblable, comme la chloroquine.
- Si vous prenez de la digoxine (un médicament servant à traiter les maladies cardiaques) ou un médicament contre le diabète, il se peut que leur dose doive être diminuée.
- Des cas d'affaiblissement du muscle cardiaque, entraînant une insuffisance cardiaque et à l'occasion le décès du patient, ont été signalés chez des patients traités par MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE. Discutez avec votre médecin si vous présentez des symptômes tels de l'essoufflement, une enflure des jambes, des battements du coeur irréguliers et des étourdissements.
- MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE traverse la barrière placentaire (le placenta est l'organe qui permet à l'oxygène et aux nutriments de passer de la mère à l'enfant), si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez en parler à votre médecin.
- MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, vous devez en parler à votre médecin.
- Ne prenez pas MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE si vous avez une rétinopathie (problème de l'œil affectant la rétine). MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE peut causer des lésions irréversibles à la rétine (la partie arrière de l'œil, où se forment les images). Vous devez subir un examen de la vue avant de commencer à prendre MYLAN-

HYDROXYCHLOROQUINE, puis aussi souvent que nécessaire au cours du traitement. Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous ressentez un ou l'autre des troubles visuels suivants : vision floue, apparition de halos, surtout la nuit, d'éclairs ou de stries lumineuses, cécité nocturne, réduction du champ visuel, modification de la couleur des yeux (pigmentation de l'oeil), difficulté à focaliser ou à lire (sauter des mots).

- Prévenez votre médecin si l'on vous a prescrit à la fois MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE et le tamoxifène (médicament utilisé dans le traitement du cancer du sein). MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE et le tamoxifène peuvent induire individuellement des lésions rétinienne (lésions à la partie arrière de l'œil), et l'utilisation simultanée de ces deux médicaments peut augmenter votre risque d'avoir une lésion rétinienne.
- Si votre vision devient floue pendant le traitement à MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE, ne conduisez ni ne prenez part à des activités nécessitant de la vigilance.
- MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE peut provoquer l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang); cette condition peut parfois mettre gravement en danger la vie du patient, accompagnée d'une perte de conscience ou nécessitant son hospitalisation. Veuillez consulter votre médecin si vous éprouvez des symptômes comme la transpiration, des tremblements, la faiblesse, des étourdissements et des battements cardiaques rapides.
- Dites à votre médecin si vous avez :
 - Une maladie du foie ou du rein
 - Une maladie du sang, y compris une maladie rare appelée porphyrie
 - Une maladie du système nerveux
 - Une maladie de la peau appelée psoriasis
 - Une maladie génétique connue sous le nom de « déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
 - Allergie à la chloroquine
- Consultez votre médecin si vous subissez une perte de conscience soudaine lors de votre traitement par MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE. On sait que ce médicament provoque un allongement de l'intervalle QT (anomalie du rythme cardiaque pouvant entraîner des battements de coeur rapides et irréguliers).
- Ce médicament ne doit être pris que par la personne à laquelle il a été prescrit.
- Lorsque vous êtes à l'extérieur, protégez votre peau du soleil en portant des vêtements appropriés et en utilisant une crème solaire dont le facteur de protection solaire (FPS) est d'au moins 30.

AU SUJET DE MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE est un comprimé pelliculé, blanc et convexe en forme d'arachide, portant l'inscription « HQ 200 » d'un côté et « G » de l'autre.

Chaque comprimé contient 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine (l'ingrédient « actif » ou « médicinal » qui traite la maladie ou l'affection).

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium dihydraté DC, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 400 et polyéthylèneglycol 8000.

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE est fabriqué par Mylan Pharmaceuticals ULC (numéro sans frais : 1-800-575-1379).

POURQUOI PRESCRIT-ON MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE ET QUELS SONT LES EFFETS ATTENDUS?

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE est un médicament vendu uniquement sur ordonnance du médecin.

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE est utilisé pour :

- le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** : inflammation des articulations, caractérisée par la raideur, le gonflement et la douleur;
- le traitement du **lupus érythémateux disséminé (LED)** : une maladie où le système immunitaire de l'organisme s'attaque par erreur aux tissus sains; elle peut causer des effets néfastes pour la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes.
- le traitement du **lupus érythémateux discoïde** : similaire au lupus érythémateux disséminé, il n'affecte cependant que la peau avec des symptômes comme une éruption rouge ou des plaques squameuses.
- la prévention et le traitement des crises aiguës de certaines formes de **paludisme (malaria)** : maladie infectieuse causée par la présence de parasites dans les globules rouges du sang, accompagnée de symptômes comme une forte fièvre, des tremblements, des frissons et une transpiration extrême.

On ignore son mode d'action pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé ou discoïde. L'amélioration optimale que le traitement à MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE peut apporter peut prendre jusqu'à 6 mois.

COMMENT UTILISER MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE EN TOUTE SÉCURITÉ

Il faut prendre MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE avec un verre d'eau sur un estomac plein ou avec un verre de lait pour diminuer le risque de dérangement de l'estomac.

Si vous oubliez de prendre 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, ne prenez pas la dose oubliée et prenez uniquement la dose prévue normalement. **Vous ne devez jamais prendre 2 doses en même temps.**

Prenez MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE exactement de la manière prescrite par votre médecin. N'utilisez pas PLAQUENIL après la date de péremption.

S'il se produit un changement de santé grave pendant que vous prenez MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE, consultez votre médecin.

Si MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE contrôle complètement votre maladie, discutez avec votre médecin de la possibilité de diminuer la dose quotidienne. Vous ne devez jamais réduire vous-même la dose sans en parler d'abord à votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Le MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE peut provoquer des effets secondaires, dont la plupart sont mineurs à modérés. Toutefois, certains d'entre eux peuvent s'avérer graves et nécessiter un traitement. Avant de commencer un traitement pharmacologique, ni votre médecin, ni vous ne pouvez savoir s'il y aura des effets secondaires. Chaque personne prenant un médicament ressent des effets différents, selon sa constitution génétique, son état de santé passé et présent et son style de vie. Parlez à votre médecin ou pharmacien au sujet de tout effet secondaire pendant que vous prenez MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Nausées, douleurs à l'estomac, crampes d'estomac	✓		
FRÉQUENT			
Diarrhée, perte ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère seulement	Dans tous les cas	
manque d'appétit (anorexie)			
Vomissements		✓	
Trouble visuel : vision floue, difficulté à focaliser, apparition de halos, surtout la nuit, d'éclairs et de stries lumineuses, cécité nocturne, perte du champ visuel, modification de la couleur des yeux (pigmentation de l'œil), difficulté à lire (sauter des mots).		✓	
Maux de tête	✓		
Éruption cutanée, éruption prurigineuse		✓	
Nervosité, instabilité émotionnelle		✓	
PEU FRÉQUENT			
Étourdissements	✓		
Chute des cheveux, décoloration des cheveux, perte ou accroissement de la pigmentation cutanée (pigment bleu-noir)		✓	
Tintement d'oreilles, baisse de l'audition		✓	
Troubles nerveux et musculaires (p. ex. picotements, engourdissements,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère seulement	Dans tous les cas	
sensation de brûlure, faiblesse, crampes et spasmes)			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problème cutané grave			✓
Problèmes respiratoires graves (bronchospasme, oedème de Quincke)			✓
Sensibilité croissante à la lumière du soleil. L'éruption cutanée due aux rayons du soleil peut être réduite par l'emploi approprié de crème solaire.		✓	
Faiblesse musculaire		✓	
Atteinte visuelle permanente		✓	
Problèmes cardiaques (p. ex. essoufflement à l'effort ou même au repos, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements irréguliers du coeur perçus comme rapides ou très forts, douleur thoracique, évanouissement soudain)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère seulement	Dans tous les cas	
Troubles hépatiques présentant des symptômes comme : fatigue inhabituelle, nausée, vomissement, douleur abdominale ou jaunisse (décoloration jaunâtre des yeux ou de la peau)		✓	
Baisse du nombre des cellules sanguines (p. ex. fatigue, faiblesse, augmentation de la susceptibilité aux infections ou aux saignements)		✓	
Convulsions			✓
Psychose (p. ex. hallucinations, perte de contact avec la réalité)		✓	
Pensées suicidaires		✓	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) (p. ex. transpiration, tremblements, faiblesse, étourdissements, battements cardiaques rapides, nausées, irritabilité, vision floue, confusion, perte de conscience)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère seulement	Dans tous les cas	
Contractions musculaires involontaires de longue durée; détérioration de mouvements volontaires, tremblement.			✓

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitez le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.

QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Le surdosage de MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE est dangereux; les symptômes peuvent survenir dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

Le surdosage de MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE est particulièrement dangereux chez les nourrissons, même 1 à 2 grammes ont pu avoir un effet fatal.

Les symptômes du surdosage comprennent : maux de tête, somnolence, vision floue ou vision double, battements de coeur rapides, évanouissement dû à une chute soudaine du débit sanguin et la fonction de pompe du coeur, faiblesse musculaire, convulsions et graves difficultés respiratoires.

On doit immédiatement emmener la victime d'un surdosage aux urgences de l'hôpital le plus proche.

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE ET AUTRES MÉDICAMENTS

Si vous prenez ou avez l'intention de prendre tout autre médicament, y compris ceux que vous pouvez obtenir sans ordonnance, les vitamines et les produits de santé naturels, il faut en parler à votre médecin. Certains médicaments qui peuvent interagir avec MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE sont :

- Digoxine. Si vous prenez MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE et de la digoxine, votre médecin peut décider de vérifier la concentration de digoxine dans le sang.
- Médicaments pour le traitement du diabète. Si vous prenez MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE et que vous utilisez un médicament pour équilibrer le diabète [concentration élevée de glucose dans le sang], il y a un risque de glycémie inhabituellement basse, se traduisant par une sensation douloureuse de faim, un pouls rapide, des étourdissements et, rarement, une perte de conscience. Votre médecin pourrait décider de réduire les doses de médicament pour équilibrer le diabète.
- Antiépileptiques
- Certains antibiotiques utilisés pour combattre les infections (antibiotiques aminoglycosides) comme gentamycine, néomycine, tobramycine.
- Néostigmine et pyridostigmine (médicaments utilisés pour le traitement des troubles musculaires).
- Cimétidine (médicaments utilisés pour le traitement des brûlements d'estomac).
- Cyclosporine (un immunosuppresseur)
- Antiacides. Vous devriez laisser un intervalle d'au moins quatre heures avant la prise de ces médicaments et le MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE.
- Vaccin contre la rage.
- Médicaments susceptibles d'affecter le foie, les reins, la peau ou les yeux.

- Médicaments pouvant causer des battements de cœur irréguliers (p. ex. amiodarone, moxifloxacine) ou augmenter le risque de convulsions (p. ex. antipaludéens, méfloquine).
- Agalsidase (un médicament utilisé pour le traitement d'une maladie génétique rare, la maladie de Fabry)

MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE a été utilisé de manière sécuritaire en association avec des salicylates (aspirine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du méthotrexate et des corticostéroïdes.

COMMENT CONSERVER MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE

- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR MYLAN-HYDROXYCHLOROQUINE

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision: Le 13 avril 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca

PHARMACOLOGIE

Mode d'action

Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux

L'hydroxychloroquine s'est révélée bénéfique pour un grand pourcentage de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux systémique, surtout le lupus érythémateux chronique. Les 4-aminoquinoléines comme l'hydroxychloroquine peuvent affecter la physiologie cellulaire par leurs effets anti-inflammatoires. Le mécanisme d'action est également incertain, mais pourrait être le fruit d'une médiation par soit 1) l'inhibition de la migration des neutrophiles et des éosinophiles, agissant ainsi comme antagonistes de l'histamine et de la sérotonine, ou inhibant la synthèse de la prostaglandine; ou 2) l'interférence avec le pH intracytoplasmique désorganisant ainsi l'assemblage moléculaire des peptides antigéniques, ce qui résultera en diminution de la stimulation / action de frénation des cellules-T CD4+ auto-immunes et des réponses auto-immunes.

Anti-paludisme

Le mode d'action de l'hydroxychloroquine, un dérivé de la 4-aminoquinoléine, est semblable à celui de la molécule mère, la chloroquine. Utilisée, à l'origine, comme antipaludéen, le mécanisme d'action précis de l'hydroxychloroquine n'a pas encore été complètement élucidé. Tout comme la chloroquine, l'hydroxychloroquine concentre son activité dans les vacuoles digestives des plasmodiums (parasites paludéens) qui résident parmi les érythrocytes. La croyance veut que les effets antipaludéens soient atteints par l'inhibition enzymatique (dérangement du métabolisme phospholipidique et augmentation du pH) et/ou par l'interaction avec l'ADN du parasite paludéen.

On a signalé une résistance aux dérivés de la 4-aminoquinoléine, selon une fréquence grandissante pour le *P. falciparum*. Les *P. falciparum* qui sont réfractaires à la chloroquine sont également réfractaires à l'hydroxychloroquine. L'incidence de la résistance du paludisme *P. falciparum* aux dérivés de la 4-aminoquinoléine varie selon l'emplacement géographique and a plus fréquemment été signalée dans certaines régions de la Chine et de l'Asie du Sud, de l'Amérique Centrale et l'Amérique du Sud, de l'Afrique de l'Est et de l'Océanie

Pharmacocinétique

En tant que faible base, l'absorption de l'hydroxychloroquine est entière, mais le médicament est rapidement réabsorbé à partir de l'intestin grêle (l'appareil gastro-intestinal). L'étendue de l'absorption peut varier d'un sujet à l'autre, mais elle n'est pas affectée par les aliments.

L'hydroxychloroquine peut donc être administrée avec ou sans aliments. Il n'existe aucune donnée sur la saturabilité des processus d'absorption de l'hydroxychloroquine.

L'hydroxychloroquine se lie aux protéines dans une proportion d'environ 40-45 % (albumine et α_1 -glycoprotéine) et sa biodisponibilité se situe aux alentours de 74 % (marge de 70-80 %).

Suite à l'administration d'une dose unique par voie orale de 200 mg (1 comprimé) de sulfate d'hydroxychloroquine à des sujets sains, une concentration sanguine maximale (C_{max}) moyenne de 244 ng/mL (marge : 188-427 ng/mL) a été atteinte dans les 2 à 4,5 heures (T_{max}) après la dose.

Les concentrations plasmatiques du médicament se sont avérées être de 7 à 8 fois moins élevées et plus variables que les concentrations sanguines.

Le médicament est largement distribué à travers les tissus corporels et présente un grand volume de distribution (Vd) apparent ($5\,500 \pm 2\,200$ L et $44\,000 \pm 21\,000$ L calculés à partir de données sur le sang et le plasma, respectivement). Des concentrations du médicament observées dans le cerveau (encéphale), les reins, le foie, la rate, les poumons, et les érythrocytes étaient plus élevées que dans le plasma. Tant la chloroquine que l'hydroxychloroquine ont une très grande affinité pour la mélanine; or, les concentrations les plus élevées ont été observées dans l'épiderme, la rétine, la choroïde et le corps ciliaire de l'œil. De petites quantités d'hydroxychloroquine (environ 3,2 mcg du médicament en 48 heures) ont été détectées dans le lait maternel d'une femme recevant une dose de 800 mg.

L'hydroxychloroquine est partiellement métabolisée dans le foie. Le métabolisme de premier passage du médicament n'est pas significatif (6 %). Le métabolisme du médicament procède par la formation d'une série de produits de dégradation qui sont de l'ordre de 1) l'amine secondaire, déséthylhydroxychloroquine ou déséthylchloroquine; 2) l'amine primaire, bisdéséthylchloroquine; 3) le dérivé 4-aldéhyde, une portion mineure réduite davantage en alcool; et 4) le dérivé 4-carboxy. Le principal métabolite est le déséthylhydroxychloroquine, qui peut également avoir des effets antipaludéens. On a découvert de l'hydroxychloroquine conjuguée avec du glucuronide excrétés dans la bile.

À partir de données hématologiques, la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de l'hydroxychloroquine a été estimée à 50 ± 16 jours (environ 32 jours dans le plasma) à la suite de l'administration, par voie orale, de 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine à des volontaires en bonne santé.

L'élimination du corps de l'hydroxychloroquine semble être graduelle et répartie en deux phases. On estime la proportion de la dose absorbée soumise au métabolisme hépatique à environ 30 – 60 %. On a rapporté une clairance rénale lente du médicament qui ne compte que pour 15 à 25 % de la clairance totale; le médicament peut être détecté pendant plusieurs mois après la fin du traitement. À la suite d'une dose unique de 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine, les excrétions urinaires cumulatives du médicament inchangé et de ses métabolites, sur une période de 86 jours, étaient d'environ 16 % et 1,3 %, respectivement, de la dose administrée. Le médicament non absorbé (jusqu'à 15-24 %) est excrété dans les fèces. Des quantités inconnues sont déposées dans les cellules dermiques et détachées par la peau qui mue. Il a été suggéré que l'élimination de la quantité restante de la dose administrée passe par le métabolisme hépatique, suivi d'une excrétion biliaire et la mue de certains tissue comme la peau. Toutefois, certains rapports indiquent qu'entre 21 et 47 % du médicament ingéré est excrété inchangé.

ÉTUDES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ CLINIQUE ET L'INNOCUITÉ

Biodisponibilité comparative

Une seule dose, randomisée, en double traitement parallèle conception étude de bioéquivalence de Mylan-hydroxychloroquine (200 mg) (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Plaquenil® (hydroxychloroquine sulfate) 200 mg (Sanofi-Winthrop) a été réalisée chez des sujets sains (n = 111) à jeun et nourri.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU 1
RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Sulfate d'hydroxychloroquine (1 x 200 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) étude à jeun				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	3941 4152 (32,5)	3858 4066 (34,7)	102	92,1 - 113,3
ASC ₁ (ng.h/mL)	5247 5543 (33,8)	5096 5356 (33,5)	103	92,8 - 114,2
C _{max} (ng/mL)	183 194 (33,7)	175 187 (38,9)	105	93,3 - 116,9
T _{max} (h)**	3,40 (41,8)	3,20 (47,3)	s.o.	s.o.
T _½ (h)**	40,6 (21,0)	39,5 (18,4)	s.o.	s.o.

*Mylan-Hydroxychloroquine en comprimé dosé à 200 mg

† Plaquenil® en comprimé dosé à 200 mg Sanofi-Synthelabo Canada Inc (anciennement Sanofi-Winthrop) (Markham, Ontario), acheté au Canada.

** Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

TABLEAU 2
RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Sulfate d'hydroxychloroquine (1 x 200 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) Fed étude				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	3658 3871 (32,3)	3696 3907 (36,8)	99	88,9 - 110,2
ASC ₁ (ng.h/mL)	4970 5238 (31,3)	4936 5218 (35,8)	101	90,6 - 111,9
C _{max} (ng/mL)	158 167 (31,9)	167 178 (37,9)	95	85,1 - 106,1
T _{max} (h)**	4,60 (40,4)	4,38 (35,1)	s.o.	s.o.
T _{1/2} (h)**	40,9 (17,6)	39,2 (19,9)	s.o.	s.o.

* Mylan-Hydroxychloroquine en comprimé dosé à 200 mg

† Plaquenil® en comprimé dosé à 200 mg Sanofi-Synthelabo Canada Inc (anciennement Sanofi-Winthrop) (Markham, Ontario), acheté au Canada.

** Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux

L'efficacité globale de l'hydroxychloroquine en tant que solution antirhumatismale de rechange, à toxicité réduite, a été signalée à plusieurs reprises.

Parmi les 108 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'hydroxychloroquine (200-400 mg/jour) pendant au moins 6 mois, un taux de réponse de 63 % a été signalé. Une étude semblable rapporte un taux de réponse de 70 %, avec 12 % des patients qui affichaient une rémission complète.

Lors d'essais comparant 300 patients répartis de façon aléatoire pour recevoir de l'hydroxychloroquine à 292 patients recevant un placebo, un bienfait statistiquement significatif a été observé avec l'hydroxychloroquine. L'efficacité globale semblait modérée, mais le faible profil de toxicité de l'hydroxychloroquine devrait être pris en considération dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

L'hydroxychloroquine (400 mg/jour) s'est également révélée être tout aussi efficace que l'or intramusculaire (50 mg/semaine, ajusté selon la réponse) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, l'hydroxychloroquine a démontré avoir un effet bénéfique sur le profil lipidique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, en augmentant significativement les taux de lipoprotéines à densité élevée (HDL) par un médian de 15 %.

Dans une étude randomisée à double insu, l'acitrétine et l'hydroxychloroquine se sont révélées être d'efficacité égale pour traiter le lupus érythémateux chez 58 patients. On a comparé l'acitrétine, à raison de 50 mg/jour (n= 28), et l'hydroxychloroquine, à raison de 500 mg/jour (n=30). On a observé une amélioration chez 46 % et 50 % des sujets recevant respectivement l'acitrétine ou l'hydroxychloroquine. Toutefois, l'incidence d'effets secondaires était significativement plus élevée chez les patients recevant l'acitrétine (4 sujets), dont certains ont dû abandonner le traitement, comparativement à l'hydroxychloroquine (0 sujets).

Des volontaires humains ont bien toléré l'administration de huit comprimés (un comprimé = 155 à 160 mg) en une seule dose, sans autres effets secondaires que de légers dérangements gastro-intestinaux qui ont duré entre deux et dix heures (taux de concentration maximale moyen = 635 mcg/L). La principale inquiétude liée à l'emploi de l'hydroxychloroquine est la possibilité de toxicité rétinienne. Cette maculopathie ne se manifeste cependant que très rarement, avec une incidence de <1 %. Il n'y a aucune preuve confirmant un lien entre la toxicité rétinienne provoquée par l'hydroxychloroquine et la concentration maximale du médicament dans le sang. Le risque potentiel de maculopathie semblerait, selon les rapports, être relié aux doses cumulatives (>800 g), à la durée du traitement (>10 ans), et à l'âge (>65 ans). Une dose quotidienne supérieure à 6,0-6,5 mg/kg, surtout chez des patients dont la fonction hépatique ou rénale est altérée, est également associée à un risque plus élevé. Des 1 207 patients sondés quant à l'utilisation de l'hydroxychloroquine, seulement 6 patients (0,12 %) présentaient une toxicité. Les patients recevant < 6,5 mg/kg de médicament par jour ne présentaient aucune toxicité rétinienne due à l'hydroxychloroquine.

Des quatre-vingt-dix-neuf patients traités par 400 mg/jour de sulfate d'hydroxychloroquine pendant au moins un an (période médiane de 33 mois), seulement trois patients ont présenté de légers effets rétinotoxiques, mais aucun des patients n'a subi d'atteinte permanente à son acuité visuelle. Un suivi de ces patients effectué sur sept ans n'a révélé aucune augmentation quant à l'incidence ou à la gravité de ces effets toxiques.

Tant la chloroquine que l'hydroxychloroquine ont une grande affinité pour la mélatanine; ainsi les plus grandes accumulations du médicament dans l'organisme sont observées au niveau de l'épiderme et de la rétine, ce qui peut expliquer le risque de toxicité rétinienne.

Toutefois, on préfère l'hydroxychloroquine à la chloroquine en raison de son risque plus faible de toxicité rétinienne. Il a été démontré que l'incidence de rétinopathie pendant le traitement par l'hydroxychloroquine est beaucoup plus faible que pour la chloroquine en doses équipotentes. Les manifestations de toxicité rétinienne avec l'hydroxychloroquine se sont révélées être presque exclusivement reliées à la prise de doses plus élevées que les doses recommandées. L'incidence de rétinopathie pendant le traitement par l'hydroxychloroquine semble être plus faible qu'avec la chloroquine administrée en doses équipotentes, cependant, une efficacité moindre a également été signalée. Chez l'homme, la dose létale de chloroquine a été estimée à 3-5 g chez les adultes et à 0,75-1 g chez les jeunes enfants.

Anti-paludisme

Le mode d'action de ce composé contre les parasites paludéens ressemble à celui de la chloroquine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

	Voie d'administration	DL₅₀ aiguë en mg/base/kg
Souris	Intraveineuse	45 ± 2
	Intrapéritonéale	182
	Orale	1 880 ± 133
Chien	Intramusculaire	>25
Lapin	Intraveineuse	12,4

Signes de toxicité : Apparition soudaine d'hypoventilation, défaillance cardiovasculaire accompagnée de bradycardie, vasodilatation périphérique, arythmies et convulsions.

Toxicité chronique et subaiguë

Chez le rat, un essai de cinq jours portant sur la posologie orale a rapporté que les doses supérieures à 250 mg/kg mais inférieures à 400 mg/kg étaient tolérées.

On a administré de l'hydroxychloroquine à des chiens 6 jours par semaine, pendant 13 semaines. Les chiens ont très bien toléré des doses orales de 20 mg/kg d'hydroxychloroquine. Une étude semblable avec la chloroquine avait provoqué le décès de trois des quatre animaux dans les 19 jours suivant le début de l'étude.

Une étude de dix mois a démontré que le singe pouvait tolérer une dose quotidienne de plus de 60 mg/base/kg si administrée par voie orale.

En général, l'hydroxychloroquine semblait être moins toxique que la chloroquine dans les études de toxicité menées sur des animaux, cependant, ceci était associé aux taux plus faibles de médicament observés au niveau des tissus.

Études de toxicité particulières

Reproduction / Tératogénicité

L'hydroxychloroquine traverse la barrière placentaire chez les souris et démontre une affinité pour les tissus contenant de la mélanine, tels que la rétine, l'iris et la choroïde de l'œil.

Carcinogénicité / Mutagénicité

Les rapports relatifs à l'action carcinogène ou mutagène de l'hydroxychloroquine n'ont pas été bien documentés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1993 October; 23(2), Suppl 1:82-91.
2. McLachlan AJ, Tett SE, Cutler DJ, et al. Absorption and in vivo dissolution of hydroxychloroquine in fed subjects assessed using deconvolution techniques. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:405-411.
3. Tett, S.E., Cutler DJ, Day RO, et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:771 -779.
4. McLachlan, A.J., S.E. Tett, D.J. Cutler, et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 33:235-239.
5. Tett, SE, Cutler DJ, Day RO, et al. A Dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxychloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26:303-313.
6. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996; 5(Suppl 1):S11-S15.
7. Bell CL. Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis: long term response rates and predictive parameters. *Am J Med* 1983; 75(Suppl 1A):46-50.
8. Suarez-Almazor ME, E. Belseck, B. Shea et al. Antimalarials for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000959.
9. Munro R, Morrison E, McDonald AG et al. Effect of disease-modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:374-377.
10. Ruzicka T, Sommerburgh C, Goerz G, et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitetrin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992; 127:513-518.
11. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med* 1983 Jul 18;75(1A):11-8.
12. De Jong-Strakova Z, Blaauw AA, van der Linden SJ, et al. [A patient with Acute Hydroxychloroquine poisoning; Recommendation for Treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990 Dec. 15; 134(50):2445-6.
13. Spalton DJ, Verdon Roe GM, Hughes GRV. Hydroxychloroquine, dosage parameters and retinopathy. *Lupus* 1993; 2:355-358.

14. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997 Aug; 40(8): 1482-1486.
15. Tobin DR, Krohel GB, Rynes RI. Hydroxychloroquine: seven year experience. *Arch Ophthalmol* 1982 Jan; 100:81-83.
16. Pavelka Jr K, Pavelka Sr. K, Pelísková Z, et al. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:542-546.
17. Aylward JM. Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. *J Am Optom Assoc* 1993 Nov; 64(11):787-97.
18. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, et al. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1998 Oct; 57(10): 582-7.
19. Jessop S, Whitelaw D, Jordaan F. Drugs for discoid lupus erythematosus (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002954.
20. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT), Population and Public Health Branch. Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travelers. *Canadian Communicable Disease Report - Supplement* March 2000; Vol 26S2.
21. Monographie de produit APO-HYDROXYQUINE (Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine USP), Apotex Inc., Weston, Ontario. Date de préparation : le 28 octobre 2002; # contrôle 065583.
22. Monographie de produit Plaquenil® PM Date de révision : le 29 janvier 2018, # contrôle 209939, fabriqué par Sanofi-Aventis Canada Inc.