

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

PrNRA-Hydroxychloroquine

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine USP

Comprimés à 200 mg, orale

Code ATC: P01BA02

Anti-inflammatoire – Antipaludéen - Aminoquinolines

Nora Pharma Inc.
40 rue Prince-Arthur, suite 310
St. Lambert, Quebec
J4P 1X2

Date de révision:
le 28 janvier 2021

N^o de contrôle de la présentation: 247264

TABLE DE MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
1.2 Personnes âgées.....	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	4
3.3 Dose oubliée.....	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	7
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
6.1 Populations particulières	13
6.1.1 Femmes enceintes.....	13
6.1.2 Allaitement.....	13
6.1.3 Enfants.....	14
7 EFFETS INDÉSIRABLES	14
7.1 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	14
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
8.1 Aperçu.....	17
8.2 Interactions médicament-médicament.....	17
8.3 Interactions médicament-aliment	24
9 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
9.1 Mode d’action	24
9.2 Pharmacocinétique	25
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
12 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
13 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	29
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NRA-Hydroxychloroquine (comprimés de 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.

NRA-Hydroxychloroquine 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*. NRA-Hydroxychloroquine 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. NRA-Hydroxychloroquine 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*, NRA-Hydroxychloroquine abolit la crise aiguë et guérit complètement l'infection, à moins que celle-ci ne soit due à une souche résistante de *P. falciparum* (voir la section **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS (6), Généralités, Paludisme**).

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : NRA-Hydroxychloroquine est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (voir la section **CONTRE-INDICATIONS (2)**). L'innocuité de sulfate d'hydroxychloroquine pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3.2), Polyarthrite rhumatoïde**). L'innocuité et l'efficacité de sulfate d'hydroxychloroquine chez les enfants n'ont pas été établies dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants (6.1.3)**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : NRA-Hydroxychloroquine peut prolonger l'intervalle QTc, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents, ce qui peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointes. Les facteurs de risque de torsade de pointes dans la population générale comprennent l'âge ≥ 65 ans (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire, Variations électrocardiographiques et arythmies cardiaques possibles**). Une extrême prudence doit être prise lors de l'utilisation de NRA-Hydroxychloroquine chez les patients âgés de ≥ 65 ans en raison de la toxicité du médicament.

2 CONTRE-INDICATIONS

NRA-Hydroxychloroquine est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de rétinopathie préexistante

- les patients présentant une hypersensibilité connue aux amino-4 quinoléines
- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT (5)**.
- 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 (6.1.3)**).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

L'utilisation du poids corporel absolu pour déterminer la posologie pourrait entraîner un surdosage; la dose quotidienne ne doit pas dépasser 6,5 mg (sous forme d'un sel)/kg de poids corporel idéal (maigre). Les doses supérieures à la dose quotidienne recommandée augmentent fortement le risque de toxicité rétinienne et d'arythmies cardiaques (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Yeux et Appareil cardiovasculaire**).

NRA-Hydroxychloroquine doit être arrêté si des signes et symptômes de cardiomyopathie se développent, chez les patients qui développent des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire polymorphe, des signes / symptômes d'arythmie grave, une hypoglycémie sévère, des troubles sanguins sévères, une faiblesse musculaire ou des réactions extrapyramidales. La posologie de NRA-Hydroxychloroquine peut devoir être temporairement réduite chez les patients qui développent des troubles de l'accommodation et un trouble de la vision qui ne sont pas autolimitants (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire, Système endocrinien/métabolisme, Sang, Appareil musculo-squelettique, Système nerveux et Conduite de véhicules et utilisation de machines**).

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.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Polyarthrite rhumatoïde

Le composé a une action cumulative et il lui faut plusieurs semaines pour exercer ses effets thérapeutiques bénéfiques, alors que des effets indésirables mineurs peuvent se produire assez tôt. Il peut falloir plusieurs mois de traitement avant d'obtenir les effets maximaux. S'il ne se produit pas d'amélioration objective (par exemple, une diminution de l'enflure des articulations, une mobilité accrue) dans les 6 mois, il convient de cesser l'administration du médicament. L'innocuité du médicament en cas de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie.

Posologie initiale – *Chez les adultes*, de 400 à 600 mg par jour. Chez un petit nombre de patients, les effets indésirables peuvent nécessiter une réduction temporaire de la dose initiale. En général,

après 5 à 10 jours, la dose peut être graduellement augmentée jusqu'au niveau de réponse optimal, souvent sans retour des effets indésirables.

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

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

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

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.

Posologie pour les populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique : NRA-Hydroxychloroquine doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, puisqu'une réduction de la dose pourrait se révéler nécessaire dans cette population (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Patients atteints d'insuffisance rénale : NRA-Hydroxychloroquine doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, puisqu'une réduction de la dose pourrait se révéler nécessaire dans cette population (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Système rénal**).

3.3 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre le plus tôt possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant le moment prévu pour la dose suivante. En pareil cas, il doit sauter la dose oubliée et prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle. Il faut informer le patient qu'il **ne doit jamais doubler sa dose** (voir la section **SURDOSAGE (4)**).

4 SURDOSAGE

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

Symptômes

Les amino-4 quinoléines sont très rapidement et complètement absorbées après l'ingestion et les symptômes de toxicité en cas de surdosage accidentel peuvent apparaître dans les 30 minutes. Ces symptômes sont les suivants : maux de tête, somnolence, troubles visuels, collapsus cardiovasculaire, hypokaliémie et convulsions, troubles du rythme et de la conduction, y compris allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie et fibrillation ventriculaire,

élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle PR, bradyarythmies, trouble du rythme nodal et bloc auriculo-ventriculaire, suivis d'un arrêt respiratoire et cardiaque soudain et potentiellement fatal. Une attention immédiate est requise, car ces effets peuvent se manifester peu après un surdosage.

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

Traitement

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

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

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

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

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés, 200 mg	lactose monohydraté, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K30, talc et dioxyde de titane.

NRA-Hydroxychloroquine (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) est présenté en comprimés pelliculés blancs ou blanchâtres, en forme d'arachide, biconvexe, gravés avec « H11 » d'un côté et rien de l'autre.

Disponible en bouteilles de 100 comprimés, de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées PVC-Alu de 10 comprimés.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Paludisme

Le sulfate d'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 (voir la section **INDICATIONS (1)**).

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 NON CLINIQUE (12)**). 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.

Appareil cardiovasculaire

Myocardopathie

Des cas de myocardopathie entraînant une insuffisance cardiaque, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par sulfate d'hydroxychloroquine. NRA-Hydroxychloroquine doit être cessé s'il y a apparition de signes et symptômes d'une myocardopathie. 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 **SURDOSAGE (4)** et **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1), Troubles cardiaques**).

Variations électrocardiographiques et arythmies cardiaques possibles

Le sulfate d'hydroxychloroquine peut allonger les intervalles PR et QTc, et prolonger la durée du complexe QRS surtout chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Des effets indésirables graves, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par le sulfate d'hydroxychloroquine, notamment des arythmies ventriculaires, des blocs cardiaques, une fibrillation auriculaire et des torsades de pointe (voir les sections **SURDOSAGE (4)**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**, **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1)**, **Troubles cardiaques**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.1 et 8.2)**).

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

NRA-Hydroxychloroquine ne doit pas être administré aux patients qui présentent déjà un allongement de l'intervalle QTc (p. ex., dans les cas de syndrome du QT long congénital ou acquis) ou un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré. Avant d'entreprendre un traitement par ce médicament, il faut corriger tout déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie). Une extrême prudence s'impose au moment d'amorcer un traitement par NRA-Hydroxychloroquine chez des patients présentant d'autres facteurs de risque de torsades de pointe.

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

L'emploi concomitant de NRA-Hydroxychloroquine et d'autres médicaments risquant d'allonger les intervalles QTc et PR ou de prolonger le complexe QRS doit être évité ou entrepris avec la plus grande prudence (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.1 et 8.2)**).

Plus la concentration de NRA-Hydroxychloroquine est élevée, plus l'allongement des intervalles QTc et PR ou la prolongation du complexe QRS observés avec cet agent peuvent être prononcés. C'est pourquoi il ne faut pas dépasser la dose recommandée (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)).**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est recommandé de conseiller aux patients sous traitement par NRA-Hydroxychloroquine (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) de ne pas conduire ni d'utiliser de machines, car le sulfate d'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 (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3.1)**).

Système endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que le sulfate d'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 NRA-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 NRA-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 NRA-Hydroxychloroquine et envisager un autre traitement. Lorsque les patients utilisent NRA-Hydroxychloroquine en concomitance avec des antidiabétiques, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline ou d'antidiabétiques étant donné que NRA-Hydroxychloroquine peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1)** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.2)**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

NRA-Hydroxychloroquine doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie hépatique ou d'alcoolisme, chez lesquels une réduction de la posologie peut être nécessaire, ou en association avec des médicaments hépatotoxiques connus. Quelques cas de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques et d'insuffisance hépatique fulminante ont été signalés (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3.2)**, **Posologie pour les populations particulières**, **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1)**, **Troubles hépatobiliaires**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.2)**).

L'emploi de sulfate d'hydroxychloroquine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, de même qu'en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP2C8 ou de la CYP3A4, peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique d'hydroxychloroquine dont l'ampleur sera fonction de la gravité de cette altération et de l'activité de l'inhibiteur utilisé (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3.2)**, **Posologie pour les populations particulières**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6)**, **Appareil cardiovasculaire**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.2)**).

Appareil 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 **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1), Troubles des muscles squelettiques et du tissu conjonctif**).

Système nerveux

Des réactions extrapyramidales ont été rapportées chez les patients prenant sulfate d'hydroxychloroquine (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1), Troubles du système nerveux**). Les symptômes peuvent persister chez certains patients après l'arrêt du traitement.

Peau

Des réactions dermatologiques à sulfate d'hydroxychloroquine sont possibles. NRA-Hydroxychloroquine 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.

Le sulfate d'hydroxychloroquine peut provoquer une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette affection ne doit toutefois pas être confondue avec le psoriasis, bien que sulfate d'hydroxychloroquine puisse déclencher une crise psoriasique. La PEAG peut s'accompagner de fièvre et d'hyperleucocytose. Son issue est habituellement favorable une fois le traitement abandonné.

Psychiatrie

Des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités avec sulfate d'hydroxychloroquine (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES (7.1), Troubles psychiatriques**).

Système rénal

NRA-Hydroxychloroquine doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez qui une réduction de la posologie peut être nécessaire, ainsi que chez ceux qui prennent des médicaments connus pour affecter cet organe. Compte tenu de la longue demi-vie de l'hydroxychloroquine, il pourrait être justifié de surveiller l'apparition de réactions défavorables chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou terminale pendant et après leur traitement (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3.2), Posologie pour les populations particulières, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.2)**).

Sang

Il convient d'effectuer un hémogramme périodique chez les patients sous traitement prolongé, à cause du risque de dépression de la moelle osseuse (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Surveillance et épreuves de laboratoire, et EFFETS INDÉSIRABLES (7.1)**). 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.

Santé sexuelle

Fertilité

Des études menées chez l'animal ont révélé que la chloroquine inhibe la fertilité masculine (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE (12), Toxicité liée à la reproduction et au développement**). Il n'existe pas de données chez l'être humain.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des évaluations électrocardiographiques avant et périodiquement pendant le traitement par NRA-Hydroxychloroquine. Une surveillance encore plus étroite est préférable si NRA-Hydroxychloroquine est administré à des patients dont l'ECG comporte des anomalies d'entrée de jeu ou qui reçoivent d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle Qt ou PR, ou une prolongation du complexe QRS. L'équilibre électrolytique doit également être vérifié périodiquement (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8.2)**).

Une évaluation périodique de la formule sanguine complète doit être effectuée chez les patients nécessitant un traitement prolongé par NRA-Hydroxychloroquine (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Sang et EFFETS INDÉSIRABLES (7.1)**).

Yeux

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 NRA-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 INDÉSIRABLES (7.1), Troubles des yeux**).

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

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

L'hydroxychloroquine franchit la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de sulfate d'hydroxychloroquine durant la grossesse sont limitées. On devrait éviter d'utiliser NRA-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 rétinien 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 NON CLINIQUE (12), Toxicité liée à la reproduction et au développement**).

6.1.2 Allaitement

Il convient d'être prudent en utilisant sulfate d'hydroxychloroquine durant l'allaitement, car il est excrété en petites quantités (environ 2 % de la dose administrée à la mère après correction en fonction du poids corporel) dans le lait maternel et les nourrissons sont extrêmement sensibles aux effets toxiques des amino-4 quinoléines. Il existe très peu de données sur l'innocuité de l'hydroxychloroquine chez le nourrisson lorsque cette substance est utilisée de façon prolongée chez la mère. Le médecin prescripteur doit sopeser les risques et les bienfaits de l'emploi de cet agent pendant l'allaitement en tenant compte de l'indication et de la durée du traitement.

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

6.1.3 Enfants

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

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 (6), Sang**).

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 **SURDOASGE (4), MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8)**).

Le sulfate d'hydroxychloroquine allonge les intervalles QT et PR, et prolonge le complexe QRS, ce qui peut provoquer de l'arythmie. On a signalé des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes chez des patients traités par sulfate d'hydroxychloroquine (voir les

sections **SURDOSAGE (4), MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (8)**).

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 (6), Yeux**).

Peu fréquent : Maculopathies qui peuvent être irréversibles.

Rétinopathie accompagnée de changement de pigmentation et d'altérations du champ visuel (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Yeux**). Dans sa forme initiale, la rétinopathie semble réversible après l'arrêt de l'administration du médicament. Toutefois, si on la laisse se développer, il peut y avoir un risque d'évolution même après l'arrêt du traitement.

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

Altération de la cornée, en particulier œdèmes et opacités. Ces altérations peuvent être asymptomatiques, mais peuvent aussi causer des perturbations comme des halos surtout la nuit, une vision floue, des troubles de la vision ou une photophobie. Elles peuvent être passagères ou sont réversibles à l'arrêt du traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Yeux**).

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 (6), Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme.

Troubles métaboliques et nutritionnels

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

Fréquence inconnue : Hypoglycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Système endocrinien/métabolisme**).

Le sulfate d'hydroxychloroquine peut exacerber la porphyrie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Généralités**).

Troubles des muscles squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : Troubles moteurs sensoriels

Fréquence inconnue : Paralysie des muscles squelettique, myopathie squelettique ou neuromyopathie aboutissant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes musculaires proximaux, dépression des réflexes tendineux, résultats anormaux aux tests de conduction nerveuse. La myopathie peut être réversible après l'arrêt du médicament, mais le rétablissement peut demander de nombreux mois (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil musculo-squelettique**).

Troubles du système nerveux

Fréquent : Maux de tête.

Peu fréquent : Étourdissements.

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

Troubles psychiatriques

Fréquent : Labilité 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, alopecie. 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) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Peau**).

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

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

NRA-Hydroxychloroquine peut provoquer un allongement des intervalles PR et QTc et une prolongation du complexe QRS, qui sont proportionnels à la concentration de cet agent (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire**). L'emploi concomitant de NRA-Hydroxychloroquine et d'autres médicaments risquant d'allonger les intervalles QTc et PR ou de prolonger le complexe QRS commande la plus grande prudence. Il serait bon de consulter des sources documentaires actualisées sur les médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou PR et qui prolongent le complexe QRS.

L'halofantrine ne doit pas être administrée avec NRA-Hydroxychloroquine.

Médicaments perturbant l'équilibre électrolytique

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

Le tableau qui suit présente les interactions médicamenteuses potentielles avec sulfate d'hydroxychloroquine. Notons que cette liste n'est pas exhaustive. On devrait également faire preuve de prudence lors de l'utilisation de NRA-Hydroxychloroquine chez des patients qui prennent des médicaments susceptibles de provoquer des réactions oculaires ou cutanées indésirables (voir les section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Yeux et Peau**).

8.2 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 1 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Agalsidase	T	↓ de l'activité	Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l'α- galactosidase lorsque sulfate d'hydroxychloroquine est administré en concomitance avec l'agalsidase.
Antibiotiques aminoglycosides	T	↑ de l'effet inhibiteur	Le sulfate d'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.
Antiacides (p. ex., antiacides contenant du magnésium, kaolin)	T	↓ de l'absorption	Tout comme pour la chloroquine, l'administration de sulfate d'hydroxychloroquine avec des antiacides (p. ex., antiacides contenant du magnésium, kaolin) peut diminuer l'absorption de NRA-Hydroxychloroquine; par conséquent, il est conseillé d'observer un intervalle de deux heures entre l'administration d'NRA-Hydroxychloroquine et l'administration d'un antiacide ou de kaolin.
Antidiabétiques et insuline	T	↑ de l'effet	Comme NRA-Hydroxychloroquine peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant, c'est pourquoi il peut être nécessaire de réduire les doses des antidiabétiques ou d'insuline (voir la section MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS (6), Système endocrinien/métabolisme).
Antiépileptiques	T	↓ de l'activité	L'activité des antiépileptiques peut être altérée s'ils sont administrés en concomitance avec NRA-Hydroxychloroquine.

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif</p> <p>(p. ex., méfloquine)</p>	T	↑ du risque de convulsions	Le sulfate d'hydroxychloroquine peut abaisser le seuil convulsif. L'administration de NRA-Hydroxychloroquine en concomitance avec d'autres antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. la méfloquine) peut accroître le risque de convulsions.
<p>Inducteurs de la CYP2C8 et de la CYP3A4</p> <p>(p. ex., rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital)</p>	T	↓ de l'efficacité	Il a été rapporté que le sulfate d'hydroxychloroquine avait fait preuve d'une efficacité insuffisante après avoir été administré avec de la rifampicine, un inducteur puissant de la CYP2C8 et de la CYP3A4. Il est conseillé d'être vigilant (p. ex., surveillance de l'efficacité) lorsque des inducteurs puissants de la CYP2C8 et de la CYP3A4 (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine et le phénobarbital) sont administrés avec NRA-Hydroxychloroquine.

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs de la CYP2C8 et de la CYP3A4</p> <p>(p. ex., cimétidine, kétoconazole, itraconazole, érythromycine, aprépitant, fluconazole, clopidogrel, tériflunomide, létermovir, gemfibrozil, ritonavir, clarithromycine)</p>	T	↑ de l'exposition	<p>L'utilisation concomitante de cimétidine, un inhibiteur modéré de la CYP2C8 et de la CYP3A4, a eu pour effet de doubler l'exposition à la chloroquine. Comme l'hydroxychloroquine et la chloroquine ont une structure et des voies d'élimination métabolique similaires, pareille interaction pourrait donc être observée avec NRA-Hydroxychloroquine.</p> <p>L'administration concomitante de sulfate d'hydroxychloroquine et d'inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP2C8 et de la CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, l'aprépitant, le fluconazole, le clopidogrel, le tériflunomide et le létermovir) peut provoquer une hausse des concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine. La prudence est donc de mise (p. ex., surveillance des effets indésirables).</p>
<p>Médicaments qui provoquent une toxicité rétinienne</p> <p>(p. ex., tamoxifène)</p>	T	↑ du risque de rétinopathie	<p>Un risque accru de rétinopathie toxique a été signalé lorsque sulfate d'hydroxychloroquine a été utilisé simultanément avec le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser NRA-Hydroxychloroquine en concomitance avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Yeux).</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Médicaments qui allongent l'intervalle QT ou qui prolongent le complexe QRS et autres arythmogènes</p> <p>(p. ex., antiarythmiques des classes IA, IC et III, certains antidépresseurs, antipsychotiques, certains anti-infectieux, dompéridone, antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT), inhibiteurs de kinases, inhibiteurs de l'histone-désacétylase, agonistes des récepteurs β_2-adrénergiques)</p>	T	↑ du risque d'arythmie	<p>Le sulfate d'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 sulfate d'hydroxychloroquine est administré avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT tels que les antiarythmiques de classes IA, IC et III, certains antidépresseurs, antipsychotiques et anti-infectieux, la dompéridone, les antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) de type 3, des inhibiteurs de kinases, des inhibiteurs des histone-désacétylases et des agonistes des récepteurs β_2-adrénergiques (voir les sections SURDOSAGE (4) et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire).</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Agents qui perturbent l'équilibre électrolytique</p> <p>(p. ex., diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés, laxatifs, lavements, amphotéricine B)</p>	T	↑ du risque	<p>Il est recommandé de faire preuve de prudence si NRA-Hydroxychloroquine est employé avec des médicaments susceptibles d'abaisser les concentrations d'électrolytes, entre autres, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques apparentés, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à fortes doses et les inhibiteurs de la pompe à protons (voir les sections SURDOSAGE (4) et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Appareil cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire).</p>
Néostigmine	T	↓ de l'effet	<p>Le sulfate d'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.</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<p>Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)</p> <p>(p. ex., cyclosporine, digoxine, dabigatran)</p>	T	↑ des concentrations plasmatiques et sériques	<p>Le pouvoir inhibiteur de sulfate d'hydroxychloroquine sur les substrats de la P-gp n'a pas été évalué. Les observations recueillies <i>in vitro</i> révèlent que toutes les autres aminoquinoléines soumises aux essais inhibent cette protéine. Par conséquent, l'administration concomitante de sulfate d'hydroxychloroquine et de tels substrats pourrait entraîner une hausse de la concentration de ces derniers.</p> <p>Des hausses de la concentration plasmatique de cyclosporine ont été rapportées après l'administration concomitante de cet agent et de sulfate d'hydroxychloroquine.</p> <p>Des hausses de la concentration sérique de digoxine ont été rapportées après l'administration concomitante de cet agent et de sulfate d'hydroxychloroquine.</p> <p>La vigilance est donc de mise (p. ex., surveillance des effets indésirables ou des concentrations plasmatiques, au besoin) lorsque des substrats de la P-gp dotés d'un index thérapeutique étroit (comme la digoxine, la cyclosporine et le dabigatran) sont administrés avec NRA-Hydroxychloroquine.</p>

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Praziquantel	T	↓ de la biodisponibilité	On a signalé que la chloroquine réduit la biodisponibilité du praziquantel. En raison des similarités au niveau de la structure et des paramètres pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine, on peut s'attendre à un effet semblable chez les patients recevant NRA-Hydroxychloroquine.
Pyridostigmine	T	↓ de l'effet	Le sulfate d'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.
Vaccins : Vaccin diploïde d'origine humaine contre la rage	T	↓ de la production d'anticorps	Le sulfate d'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.

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

8.3 Interactions médicament-aliment

Les produits du pamplemousse contiennent au moins une substance qui inhibe fortement la CYP3A4, ce qui peut rehausser les concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine. Les patients traités par NRA-Hydroxychloroquine doivent éviter de consommer du pamplemousse ou le jus de ce fruit.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine appartient à la classe des amino-4 quinoléines. sulfate d'hydroxychloroquine s'est montrée bénéfique pour des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux, en particulier de lupus discoïde chronique. On ignore le

mode d'action exact du contrôle de ces maladies. L'action de ce composé contre les parasites paludéens est similaire à celle du phosphate de chloroquine.

9.2 Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration de sulfate d'hydroxychloroquine par voie orale, la concentration maximale de cet agent dans le sang est atteinte en 4 heures environ. Sa biodisponibilité absolue est de 79 % lorsqu'il est pris par voie orale.

Distribution :

Le volume de distribution de l'hydroxychloroquine est considérable en raison de l'accumulation importante de cet agent dans les tissus (5500 L dans le sang, 44 000 L dans le plasma). Elle s'accumule aussi dans les cellules sanguines, le rapport entre le sang entier et le plasma se chiffrent à 7,2. L'hydroxychloroquine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 50 % environ.

Métabolisme :

L'hydroxychloroquine est surtout biotransformée en N-déséthyl-hydroxychloroquine et en deux autres métabolites qu'elle a en commun avec la chloroquine, la déséthyl-chloroquine et la bidéséthyl-chloroquine. Compte tenu de ce que l'on sait de la chloroquine, on peut présumer que l'hydroxychloroquine est biotransformée *in vitro* par les mêmes isoenzymes P450 (CYP) que la chloroquine, soit la CYP2C8 et la CYP3A, et dans une moindre mesure, par la CYP2D6.

Élimination :

L'hydroxychloroquine est éliminée en plusieurs phases, et sa demi-vie terminale est longue, puisqu'elle se situe entre 30 et 60 jours. De 20 à 25 % environ de la dose d'hydroxychloroquine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

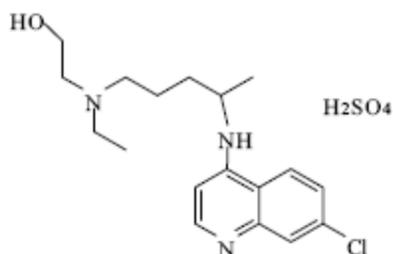
Conserver à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C., dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Sulfate d'hydroxychloroquine
- Nom chimique : (RS)-2-N-[4-(7-chloro-4-quinolylamino)pentyl]-N-ethylaminoethanol sulfate
Ethanol, 2-[[4-[(7-chloro-4-quinolinyl)amino]pentyl]-ethylamino]-, (±), sulfate (1:1)
(±)-2-[[4-[(7-Chloro-4-quinoly)amino]pentyl]-ethylamino]ethanol sulfate (1:1)
- Formule moléculaire : $C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$
- Masse moléculaire : 433,95 g/mol
- Formule de structure :



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

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude parallèle de biodisponibilité à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à une période, à dose orale unique, a été menée avec un comprimé de 200 mg d’NRA-Hydroxychloroquine (Nora Pharma Inc.) avec un comprimé de 200 mg de ^{Pt}PLAQUENIL[®] (Sanofi-Aventis Canada Inc.) chez 144 adultes humains mâles sains, à jeun. Le sommaire des résultats est présenté dans le tableau ci-dessous :

Hydroxychloroquine (1×200 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre [#]	Test*	Référence [†]	Rapport des Moyennes Géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
AUC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	5725.22 6004.08 (31.8)	5211.85 5471.92 (30.9)	109.9	101.0 - 119.5
C _{max} (ng/mL)	278.03 291.89 (32.8)	256.76 272.43 (33.6)	108.3	98.8 - 118.6
T _{max} [§] (h)	4.33 (1.00 - 7.00)	4.00 (1.33 - 6.00)		

[#]En raison du plan de l'étude, l'AUC₁ et le T_{1/2} n'ont pas pu être estimés avec précision et n'ont pas été rapportés.

*Comprimés à 200 mg d’NRA-Hydroxychloroquine (Nora Pharma Inc.)

[†] Comprimés à 200 mg de ^{Pt}PLAQUENIL[®] (Sanofi-Aventis Canada Inc.) ont acheté au Canada.

[§]Exprimé sous forme de médian (min - max)

12 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

13. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de produit de ^PPLAQUENIL[®]; sanofi-aventis Canada Inc.; Numéro de contrôle de la présentation: 238801; Date de révision: 10 septembre 2020.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}NRA-Hydroxychloroquine

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine USP

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

Pourquoi NRA-Hydroxychloroquine est-il utilisé?

NRA-Hydroxychloroquine est utilisé chez les adultes :

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

NRA-Hydroxychloroquine est utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus :

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

NRA-Hydroxychloroquine est un médicament vendu uniquement sur ordonnance du médecin.

Comment NRA-Hydroxychloroquine agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de NRA-Hydroxychloroquine?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'hydroxychloroquine

Ingrédients non médicamenteux : lactose monohydraté, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K30, talc et dioxyde de titane.

NRA-Hydroxychloroquine est offert sous la forme posologique suivante :

Comprimés, 200 mg.

Ne prenez pas NRA-Hydroxychloroquine si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NRA-Hydroxychloroquine afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

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

- vous êtes allergique ou hypersensible à un médicament appelé « quinine »;
- vous êtes enceinte ou projetez de le devenir. Le sulfate d'hydroxychloroquine peut passer dans le sang d'un fœtus et lui être nocif. Votre médecin soupèsera les bienfaits du traitement par NRA-Hydroxychloroquine et les risques qu'il comporte pour votre grossesse;
- vous allaitez. De petites quantités de sulfate d'hydroxychloroquine passent dans le lait maternel. Les nourrissons peuvent être très sensibles aux effets toxiques de médicaments comme NRA-Hydroxychloroquine. Le sulfate d'hydroxychloroquine n'y est toutefois pas excrété en quantité suffisante pour protéger un nourrisson contre le paludisme. Il faudra donc que l'enfant reçoive son propre traitement contre cette infection. Consultez votre médecin au sujet des risques que comporte NRA-Hydroxychloroquine pour votre bébé. Ces risques dépendent :
 - de la raison pour laquelle vous prenez NRA-Hydroxychloroquine;
 - de la durée de votre traitement par ce médicament;
- vous faites du diabète ou si vous avez des symptômes compatibles avec un **taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie)**. Le sulfate d'hydroxychloroquine peut provoquer une hypoglycémie qui peut parfois être très dangereuse. Vous pourriez vous évanouir ou avoir besoin d'être hospitalisé;
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous avez une maladie du sang, dont une maladie rare appelée « porphyrie ». NRA-Hydroxychloroquine pourrait l'aggraver;
- vous souffrez d'une maladie du système nerveux;
- vous êtes atteint d'une maladie de la peau appelée « psoriasis »;
- vous présentez une maladie génétique touchant les globules rouges et qui est connue sous le nom de « déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase »;
- vous avez des problèmes digestifs (estomac, petit ou gros intestin);
- votre vue a baissé;
- vous éprouvez une faiblesse musculaire;
- vous avez des idées suicidaires ou si vous êtes dépressif;
- vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde à connaître :

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

Vous pourriez être victime de problèmes cardiaques, d'une insuffisance cardiaque, d'une myocardiopathie (maladie du muscle du cœur), d'une hypertrophie du cœur (cœur anormalement gros) ou d'une faiblesse cardiaque si vous prenez NRA-Hydroxychloroquine

longtemps. Il s'agit de problèmes graves qui peuvent être mortels. Votre médecin vérifiera l'état de votre cœur régulièrement.

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

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

Nous ne savons pas avec certitude si sulfate d'hydroxychloroquine peut nuire à la fertilité masculine ou non. Consultez votre médecin si vous projetez de concevoir des enfants plus tard.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NRA-Hydroxychloroquine :

- les médicaments contre la dépression (antidépresseurs tricycliques) et les troubles psychiatriques (antipsychotiques);
- la digoxine. Si, en plus de NRA-Hydroxychloroquine, vous prenez de la digoxine, il se peut que votre médecin vérifie la concentration de ce médicament dans votre sang parce qu'il devra peut-être en réduire la dose;
- les médicaments contre le diabète, y compris l'insuline. Si, en plus de NRA-Hydroxychloroquine, vous prenez un médicament contre le diabète ou l'hyperglycémie (taux trop élevé de sucre dans le sang), vous risquez de faire de l'hypoglycémie (taux de sucre beaucoup trop bas dans le sang), ce qui peut mettre votre vie en danger. Votre médecin pourrait alors décider de réduire la dose de l'antidiabétique ou de l'insuline que vous utilisez pour maîtriser votre diabète;
- les médicaments antiépileptiques;
- certains antibiotiques utilisés pour combattre les infections (p. ex., les aminosides, et l'érythromycine);
- la néostigmine et la pyridostigmine (des médicaments employés pour traiter des troubles musculaires);
- la cimétidine (un médicament servant à traiter les brûlures d'estomac);
- la cyclosporine (un agent immunosuppresseur);
- les médicaments appelés inhibiteurs de la CYP2C8 ou de la CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, l'aprépitant, le fluconazole, le clopidogrel, le tériflunomide, le létermovir, le gemfibrozil, le ritonavir, et la

clarithromycine); les médicaments appelés inducteurs de la CYP2C8 ou de la CYP3A4 (p. ex., la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, et le phénobarbital);

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

NE mangez PAS de pamplemousse et NE buvez PAS de jus de pamplemousse pendant votre traitement par NRA-Hydroxychloroquine.

Le sulfate d'hydroxychloroquine a été utilisé sans problème avec des salicylates (Aspirine®), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du méthotrexate et des corticostéroïdes.

Comment prendre NRA-Hydroxychloroquine:

Respectez à la lettre les instructions que votre médecin vous a données et ne dépassez jamais la dose de NRA-Hydroxychloroquine qu'il vous a prescrite.

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

Dose habituelle :

Votre médecin décidera quelle dose vous convient le mieux en fonction de votre poids, de votre état de santé physique et d'autres facteurs comme les autres médicaments que vous utilisez. Il

se pourrait que des effets secondaires incitent votre médecin à interrompre votre traitement ou à en réduire la dose temporairement. Il verra par la suite si vous pouvez le reprendre ou si vous pouvez recommencer à utiliser la dose optimale. Une fois que vous aurez pris la dose d'attaque, vous passerez probablement à une dose plus faible que vous pourrez prendre à long terme. C'est la dose dite d'entretien.

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

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

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés d'ACH-HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les services des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptôme.

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

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

Les symptômes du surdosage comprennent les suivants :

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

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NRA-Hydroxychloroquine?

En prenant NRA-Hydroxychloroquine, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Avant et pendant votre traitement par NRA-Hydroxychloroquine, votre médecin pourrait vous soumettre à divers examens et analyses, tels que :

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

Le sulfate d'hydroxychloroquine peut causer des **lésions** irréversibles aux **yeux**. Pour les éviter, vous devrez subir un examen de la vue avant de commencer votre traitement par NRA-Hydroxychloroquine, mais aussi à plusieurs reprises pendant votre traitement par ce médicament.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Nausées, maux d'estomac, crampes d'estomac	✓		
COURANTS			
Diarrhée		✓	
Vomissements		✓	
Anorexie : perte ou manque d'appétit		✓	
Problèmes visuels et lésions à la rétine : vision floue, apparition de halos autour de sources lumineuses, surtout la nuit, d'éclairs ou de stries lumineux, cécité nocturne (difficulté à voir dans le noir ou quand il y a peu de lumière), réduction du champ visuel en raison, entre autres, de taches ou de zones aveugles, modification de la couleur des yeux, difficulté à faire la mise au foyer ou à lire (sauter des mots)		✓	
Maux de tête	✓		
Éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse qui prend la forme de bosses rouges		✓	
Nervosité, sautes d'humeur (labilité émotionnelle)		✓	
RARES			
Étourdissements ou vertiges : sensation de bouger ou de voir les objets autour de soi bouger alors qu'ils sont immobiles	✓		
Changement de la couleur de la peau, des muqueuses et des cheveux : décoloration des cheveux, diminution ou augmentation de la pigmentation de la peau (couleur bleu-noir)		✓	
Alopécie : perte de cheveux ou de poils corporels		✓	
Problèmes auditifs : tintements dans les oreilles, perte auditive		✓	
Problèmes neurologiques et musculaires : picotements, engourdissement, sensation de brûlure, faiblesse, crampes, spasmes, instabilité psychomotrice, rigidité, tremblements, secousses musculaires, difficulté à marcher		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique ou œdème de Quincke : éruption cutanée, urticaire, enflure de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Troubles du rythme cardiaque dont le syndrome du QT long, les torsades de pointe et le bloc cardiaque : battements cardiaques anormaux, battements cardiaques irréguliers mettant la vie en danger, palpitations			✓
Problèmes cutanés graves mettant la vie en danger, dont la nécrolyse épidermique toxique, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome DRESS (éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux) : éruption cutanée, rougeur de la peau, plaques rouges ou violettes sur la peau ayant possiblement une cloque ou une croûte en leur centre, éruption cutanée contenant du pus, peau écaillée, cloques sur les lèvres, autour des yeux, sur la peau ou ulcères dans la bouche, démangeaisons ou sensation de brûlure, fièvre pseudo-grippale			✓
Problèmes respiratoires graves, y compris le bronchospasme et l'œdème de Quincke : essoufflement soudain			✓
Hypersensibilité aux rayons du soleil; il est possible d'atténuer les éruptions cutanées causées par les rayons du soleil en utilisant un écran solaire approprié		✓	
Faiblesse musculaire		✓	
Altération permanente de la vision		✓	
Évanouissements ou perte de connaissance		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques ou insuffisance cardiaque, myocardiopathie, hypertrophie ou faiblesse cardiaques : essoufflement à l'effort ou même au repos, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements cardiaques irréguliers ressentis comme trop rapides ou trop forts, douleur à la poitrine, évanouissement soudain ou sensation de fatigue, de tête légère ou d'étourdissement. Vous pouvez entrer en convulsions ou avoir une attaque.			✓
Problème de foie : fatigue inhabituelle, nausées, vomissements, douleur abdominale, jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), urines foncées		✓	
Dépression médullaire ou baisse de la production de cellules : Taux faible de globules blancs (leucocytes) : fièvre et frissons, infections Anémie ou taux faible de globules rouges (érythrocytes) : fatigue, extrême fatigue qui ne s'atténue pas avec du repos; pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles Taux faible de plaquettes, des cellules intervenant dans la coagulation du sang (thrombocytes) : saignements du nez, des gencives ou de la bouche; petites taches rouges sur la peau		✓	
Convulsions, crises épileptiques ou attaques			✓
Psychose : hallucinations, perte de contact avec la réalité		✓	
Pensées ou gestes suicidaires			✓
Hypoglycémie ou taux faible de sucre dans le sang : douleurs associées à la faim, transpiration, tremblements, faiblesse, étourdissements, battements cardiaques rapides, nausées, irritabilité, vision floue, confusion, perte de connaissance		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Problèmes musculaires, neurologiques ou tendineux : contraction involontaire et durable des muscles, altération des mouvements volontaires, tremblements, faiblesse, émoussement des réflexes ou des sensations nerveuses			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des nourrissons et des jeunes enfants.
- Garder ce médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- N'utilisez pas NRA-Hydroxychloroquine après la date de péremption.

Pour en savoir davantage au sujet de NRA-Hydroxychloroquine :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Trouvez la version intégrale de la monographie préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend cette section d'information destinée aux patients sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou en téléphonant le promoteur, Nora Pharma Inc. à 1-888-270-9874.

Ce dépliant a été préparé par

Nora Pharma Inc.
40 rue Prince-Arthur, suite 310
Saint-Lambert, Quebec
J4P 1X2

Dernière révision: le 28 janvier 2021
