

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉ AUX PATIENTS

Pr APO-HYDROXYQUINE

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine

Comprimés, 200 mg, voie orale

USP

Anti-inflammatoire – Antipaludéen – Aminoquinolines

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'homologation initiale :
09 décembre 2002

Date de révision :
21 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274260

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2021-08
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Femmes enceintes	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	15

8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	15
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action.....	26
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.2	Études de biodisponibilité comparative	28
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	31
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-HYDROXYQUINE (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux discoïde et disséminé chez des patients adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à des médicaments dont le potentiel d'effets indésirables graves est moins grand;
- le traitement de suppression et le traitement des crises aiguës du paludisme dû à *P. vivax*, à *P. malariae*, à *P. ovale* et à des souches sensibles de *P. falciparum*. APO-HYDROXYQUINE 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. APO-HYDROXYQUINE est hautement efficace comme suppresseur 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*, APO-HYDROXYQUINE abolit la crise aiguë et guérit complètement l'infection, à moins que celle-ci ne soit due à une souche résistante de *P. falciparum* (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Paludisme](#)).

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les essais cliniques sur du sulfate d'hydroxychloroquine ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des adultes plus jeunes. Du sulfate d'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 torsades de pointes dans la population générale comprennent l'âge ≥ 65 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Variations électrocardiographiques et arythmies cardiaques possibles](#)). Une extrême prudence doit être prise lors de l'utilisation d'APO-HYDROXYQUINE chez les patients âgés de ≥ 65 ans en raison de la toxicité du médicament, de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence d'affections ou de traitements concomitants chez cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-HYDROXYQUINE 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 au sulfate d'hydroxychloroquine ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les enfants de moins de 6 ans (les comprimés de 200 mg ne sont pas adaptés à un poids corporel < 35 kg) (voir [7.1.3 Enfants](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 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 six mois, il convient de cesser l'administration du médicament. L'innocuité du médicament dans le traitement de la 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 cinq à dix 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 quatre à douze semaines), la posologie est réduite de 50 % et maintenue au niveau d'entretien acceptable de 200 à 400 mg par jour. Une incidence plus élevée de rétinopathie a été rapportée en présence

d'un dépassement de la dose d'entretien.

Si une rechute survient après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être repris ou poursuivi de façon intermittente, en l'absence de contre-indications oculaires.

Utilisation en traitement d'association : APO-HYDROXYQUINE peut être utilisé de façon sûre et efficace en association avec des corticostéroïdes, des salicylates, des AINS, 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. Lorsqu'une réduction graduelle de la dose de stéroïdes est suggérée, celle-ci peut être effectuée en réduisant la dose de cortisone, tous les quatre à cinq jours, au maximum de 5 à 15 mg; d'hydrocortisone de 5 à 10 mg; de prednisolone et de prednisone de 1 à 2,5 mg; de méthylprednisolone et de triamcinolone de 1 à 2 mg et de dexaméthasone de 0,25 à 0,5 mg. Aucune combinaison de dose définitive n'a été établie.

Lupus érythémateux

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

Paludisme

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

Le traitement suppressif doit commencer deux semaines avant l'exposition. Lorsqu'il n'est pas administré avant l'exposition, il faut administrer une dose d'attaque initiale de 800 mg aux adultes, ou de 10 mg base/kg aux enfants, en deux doses fractionnées, à six heures d'intervalle. Le traitement suppressif doit être poursuivi pendant huit semaines après avoir quitté la zone endémique.

Traitement des crises aiguës – *Chez les adultes*, une dose d'attaque initiale de 800 mg, suivie de 400 mg six à huit heures plus tard. Cette dose est suivie d'une dose de 400 mg au cours des deux 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 également être calculée en fonction du poids corporel.

Pour les enfants (6 ans et plus) – Il est préférable de calculer la posologie en fonction du poids corporel. Une dose totale de 25 mg base/kg est administrée sur trois jours comme suit :

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 : APO-HYDROXYQUINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; une réduction de la dose peut être nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale : APO-HYDROXYQUINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale; une réduction de la dose peut être nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Femmes enceintes : L'emploi d'APO-HYDROXYQUINE doit être évité durant la grossesse sauf si, de l'avis du professionnel de la santé, les bienfaits possibles l'emportent sur les risques pour chaque patiente (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4.5 Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il reste 12 heures ou moins avant la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel. Il faut aviser le patient **de ne jamais doubler sa dose** (voir [5 SURDOSAGE](#)).

5 SURDOSAGE

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

Symptômes

Les amino-4 quinoléines sont très rapidement et complètement absorbées après l'ingestion et en cas de surdosage accidentel, des symptômes toxiques peuvent survenir en 30 minutes. Ces symptômes comprennent des maux de tête, la somnolence, des troubles visuels, le collapsus cardiovasculaire, l'hypokaliémie et les convulsions, des troubles du rythme et de la conduction, y compris un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire, un élargissement du complexe QRS, un allongement de l'intervalle PR, des bradyarythmies, un rythme nodal, un bloc auriculo-ventriculaire, suivis d'un arrêt respiratoire et cardiaque soudain et potentiellement mortel. **Des soins médicaux immédiats sont nécessaires, car ces effets peuvent apparaître peu après une surdose.**

En cas de surdose aiguë, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (p. ex. surveillance par ECG) et recevoir un traitement symptomatique et de soutien. L'ECG peut révéler un arrêt auriculaire, un rythme nodal, un temps de conduction intraventriculaire prolongé et une bradycardie progressive entraînant une fibrillation ou un arrêt ventriculaire.

Traitement

Le traitement est symptomatique et doit être rapide, avec une évacuation immédiate du contenu de l'estomac par vomissements (à la maison, avant le transport à l'hôpital) ou par lavage gastrique, jusqu'à ce que l'estomac soit complètement vidé. L'introduction de charbon activé en poudre fine 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 doit être au moins cinq fois la dose estimée d'hydroxychloroquine ingérée. Il faut maîtriser les convulsions, le cas échéant, avant de tenter un lavage gastrique. Si les convulsions sont dues à une stimulation cérébrale, l'administration prudente d'un barbiturate à durée d'action très brève peut être tentée; mais si elles sont dues à une anoxie, les convulsions doivent être corrigées par l'administration d'oxygène, la respiration artificielle ou, en cas de choc avec hypotension, par un traitement vasopresseur. Étant donné l'importance du soutien respiratoire, l'intubation trachéale ou la trachéotomie, suivie d'un lavage gastrique, a également été conseillée. Des exsanguinotransfusions ont été utilisées pour réduire la concentration d' amino-4 quinoléines dans le sang.

Il faut envisager l'administration du diazépam par voie parentérale, car des études ont montré qu'il est bénéfique pour inverser la cardiotoxicité de la chloroquine.

Un patient qui a survécu à la phase aiguë et qui est asymptomatique doit être étroitement surveillé pendant au moins 6 heures. 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.

Si des symptômes toxiques graves surviennent à la suite d'un surdosage ou d'une sensibilité, on suggère d'administrer du chlorure d'ammonium (8 g par jour en doses fractionnées pour les adultes) trois ou quatre 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 chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une acidose métabolique.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 200 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Description

APO-HYDROXYQUINE à 200 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, biconvexe et en forme de capsule, portant l'inscription « APO » d'un côté et « HCQ 200 » de l'autre, contient 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine.

Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut 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

APO-HYDROXYQUINE est inefficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et il est inactif contre les formes exo-érythrocytaires de *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'infections (voir [1 INDICATIONS](#)).

Cancérogénicité et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les données obtenues chez l'humain ne suffisent pas à écarter la possibilité d'un risque accru de cancer chez les patients recevant un traitement à long terme.

Appareil cardiovasculaire

Cardiomyopathie

Des cas de cardiomyopathie entraînant une insuffisance cardiaque, parfois mortelle, ont été rapportés chez des patients traités par du sulfate d'hydroxychloroquine. **APO-HYDROXYQUINE doit être cessé si des signes et des symptômes de cardiomyopathie surviennent.** Une toxicité chronique doit être envisagée lorsque des troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués (voir [5 SURDOSAGE](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles cardiaques](#)).

Changements à l'électrocardiogramme (ECG) et possibilité d'arythmies cardiaques

Du sulfate d'hydroxychloroquine peut allonger les intervalles PR et QTc, et prolonger le complexe QRS, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Des effets indésirables graves, parfois mortels, ont été signalés chez des patients prenant du sulfate d'hydroxychloroquine, notamment des arythmies ventriculaires, des blocs cardiaques, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir [5 SURDOSAGE](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et essais de laboratoire](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles cardiaques](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointe. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester chez le patient sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut progresser jusqu'à la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque. **Il faudra mettre fin définitivement au traitement par APO-HYDROXYQUINE dès l'apparition de torsades de pointes, d'une tachycardie ventriculaire polymorphe ou de signes ou de symptômes d'arythmie grave. En cas de soupçons de complications cardiaques causées par APO-HYDROXYQUINE, le traitement doit être interrompu.**

APO-HYDROXYQUINE n'est pas recommandé chez les patients qui présentent déjà un allongement de l'intervalle QTc (p. ex. syndrome du QT long congénital ou acquis) ou un bloc

auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré. Les déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie) doivent être corrigés avant la prise du médicament. Une extrême prudence s'impose au moment d'amorcer un traitement par APO-HYDROXYQUINE chez des patients présentant d'autres facteurs de risque de torsades de pointe.

Les facteurs de risque de torsades de pointes dans la population générale comprennent, entre autres, les suivants : le sexe féminin, un âge de 65 ans ou plus, un allongement de l'intervalle QT/QTc au départ, la présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, notamment les syndromes du QT long congénitaux, des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans, une cardiopathie (p. ex. ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, troubles de la conduction), des antécédents d'arythmie, des déséquilibres électrolytiques ou des affections entraînant des déséquilibres électrolytiques (p. ex. vomissements persistants, troubles alimentaires), une bradycardie, des événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), le diabète et une maladie du système nerveux autonome.

L'emploi concomitant d'APO-HYDROXYQUINE et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc et PR ou prolongeant le complexe QRS doit être évité ou entrepris avec la plus grande prudence (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Avant de prescrire de l'azithromycine ou d'autres antibiotiques macrolides à un patient qui prend du sulfate d'hydroxychloroquine, veuillez soupeser les bienfaits et les risques, en raison du risque accru d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))

L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT et PR ou de la prolongation du complexe QRS avec du sulfate d'hydroxychloroquine peut augmenter avec des concentrations accrues du médicament. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est recommandé de conseiller aux patients sous APO-HYDROXYQUINE de ne pas conduire ni d'utiliser de machines, car APO-HYDROXYQUINE peut perturber l'accommodation et brouiller la vision. Si ces troubles ne sont pas spontanément résolutifs, il peut être nécessaire de réduire temporairement la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Endocrinologie et métabolisme

Il a été démontré que le sulfate d'hydroxychloroquine cause une hypoglycémie grave, y compris une perte de conscience qui pourrait mettre la vie en danger, chez les patients traités avec ou sans médicaments antidiabétiques. Il faudrait mettre en garde les patients sous APO-HYDROXYQUINE du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes cliniques qui la caractérise. Les patients présentant des symptômes cliniques évoquant une hypoglycémie pendant le traitement par APO-HYDROXYQUINE doivent faire vérifier leur glycémie et revoir, au besoin, l'utilité de ce traitement. En cas d'hypoglycémie grave, il faut cesser l'administration d'APO-HYDROXYQUINE et envisager un autre traitement. Lorsque les patients prennent APO-HYDROXYQUINE en concomitance avec des antidiabétiques, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline ou d'antidiabétiques, car APO-HYDROXYQUINE peut accentuer les effets du

traitement hypoglycémiant (Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La fréquence des effets indésirables après la commercialisation ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Hématologie

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

Une hémolyse a été signalée chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il faut surveiller l'apparition d'une anémie hémolytique et faire preuve de prudence chez les patients présentant des troubles sanguins ou un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Sulfate d'hydroxychloroquine doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou qui sont alcooliques, chez lesquels une réduction de la posologie peut être nécessaire, ou en association avec des médicaments hépatotoxiques connus. Des cas isolés de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'insuffisance hépatique fulminante ont été signalés (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Posologie dans les populations particulières, 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles hépatobiliaires, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'utilisation d'APO-HYDROXYQUINE chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, de même qu'en concomitance avec des inhibiteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine dont l'ampleur sera fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique, de l'enzyme inhibée et de la puissance de l'inhibiteur (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Posologie dans les populations particulières, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

Des ECG sont recommandés au départ et périodiquement pendant le traitement par APO-HYDROXYQUINE. Une surveillance plus fréquente est recommandée si APO-HYDROXYQUINE est administré à des patients présentant des anomalies au niveau de l'ECG au départ ou qui reçoivent d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc ou PR, ou une prolongation du complexe QRS. L'équilibre électrolytique doit être vérifié régulièrement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Une évaluation périodique de la formule sanguine complète doit être effectuée chez les patients nécessitant un traitement prolongé par APO-HYDROXYQUINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

Appareil locomoteur

Des cas de myopathie ou de neuropathie des muscles squelettiques menant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes musculaires proximaux, une diminution des réflexes tendineux et une conduction nerveuse anormale ont été signalés. Des biopsies musculaires et nerveuses ont démontré une atrophie de corps et de fibres musculaires avec des changements vacuolaires. Il convient d'interroger et d'examiner périodiquement les patients recevant cette préparation à long terme. On doit en particulier examiner la fonction des muscles squelettiques et les réflexes tendineux, rotulien et achilléen pour déceler tout signe de faiblesse musculaire. En cas de faiblesse musculaire, il faut cesser l'administration du médicament (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles musculosquelettiques](#)).

Fonction neurologique

Des réactions extrapyramidales ont été signalées chez des patients prenant du sulfate d'hydroxychloroquine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles du système nerveux](#)). Les symptômes peuvent persister chez certains patients après l'arrêt du traitement.

Ophtalmologie

Des lésions rétinienne irréversibles ont été observées chez certains patients qui avaient reçu un traitement à long terme ou à forte dose par des amino-4 quinoléines contre le lupus érythémateux discoïde ou disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde. Avant de commencer un traitement à long terme, il convient donc de faire un examen ophtalmoscopique soigneux des deux 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, l'examen doit être répété au moins une fois par année.

La toxicité rétinienne est en grande partie liée à la dose. Le risque de lésions rétinienne est faible avec des doses quotidiennes allant jusqu'à 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 pendant le traitement à long terme (≥ 5 ans) par l'hydroxychloroquine comprennent des doses quotidiennes supérieures à 6,5 mg/kg (5 mg/kg base) du poids corporel réel, un taux de filtration glomérulaire inférieur à la normale, une durée d'utilisation supérieure à cinq ans et un traitement concomitant par le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser du sulfate d'hydroxychloroquine en concomitance avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène.

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

- doses quotidiennes supérieures à 6,5 mg (sous forme de sel)/kg de poids corporel idéal (maigre). Le poids corporel absolu, utilisé comme guide posologique, pourrait entraîner un surdosage chez les personnes obèses;
- insuffisance rénale;
- dose cumulative supérieure à 200 g (sous forme de sel);
- personne âgée;
- altération de l'acuité visuelle.

En présence d'indications d'anomalie de l'acuité visuelle, du champ visuel ou des zones maculaires de la rétine (comme des changements pigmentaires, une perte du reflet fovéal) ou de symptômes visuels (comme des stries et des éclairs lumineux, une 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 doit être étroitement surveillé pour déceler une évolution possible de ces anomalies. Les changements rétinien (et les troubles visuels) peuvent évoluer même après l'arrêt du traitement (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles de l'œil](#)).

Les méthodes recommandées pour le diagnostic précoce de la rétinopathie comprennent : 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, comme les stries ou les éclairs lumineux, doivent également être considérés comme des manifestations possibles d'une rétinopathie.

Psychiatrie

Des comportements suicidaires et des troubles psychiatriques ont été signalés chez certains patients traités par le sulfate d'hydroxychloroquine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles psychiatriques](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Troubles psychiatriques](#)). Les effets secondaires psychiatriques surviennent généralement au cours du premier mois suivant le début du traitement par le sulfate d'APO-HYDROXYQUINE et des cas ont été signalés chez des patients qui n'avaient aucun antécédent de troubles psychiatriques. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent des symptômes psychiatriques durant le traitement.

Fonction rénale

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

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

Fertilité

Des études menées chez l'animal ont révélé que la chloroquine inhibe la fertilité masculine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)). Les données sur les humains sont insuffisantes pour l'hydroxychloroquine.

Peau

Réactions cutanées graves

Des cas de réactions cutanées indésirables graves, y compris un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), la

pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalés pendant le traitement par l'hydroxychloroquine. Les patients présentant des réactions dermatologiques graves peuvent nécessiter une hospitalisation, car ces affections peuvent mettre en jeu le pronostic vital et être mortelles. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées graves et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Il faut surveiller l'apparition de réactions cutanées graves, surtout chez les patients recevant un médicament qui peut aussi provoquer une dermatite. Si des signes et des symptômes évocateurs de réactions cutanées graves apparaissent chez un patient, il faut immédiatement mettre fin au traitement par l'hydroxychloroquine et envisager un autre traitement.

Aggravation du psoriasis et de la porphyrie

Sulfate d'hydroxychloroquine peut provoquer une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette affection ne doit toutefois pas être confondue avec le psoriasis, bien que du sulfate d'hydroxychloroquine puisse déclencher une crise psoriasique. La PEAG peut s'accompagner de fièvre et d'hyperleucocytose. APO-HYDROXYQUINE n'est pas recommandé pour le traitement du psoriasis ou de la porphyrie, car il risque de les exacerber. On doit faire preuve de prudence chez les patients atteints de psoriasis. L'issue est généralement favorable après l'arrêt du médicament. Les patients atteints de porphyrie cutanée tardive (PCT) sont plus susceptibles de présenter une hépatotoxicité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

APO-HYDROXYQUINE doit être évité pendant la grossesse, sauf si le professionnel de la santé juge que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques.

Il convient de noter que les amino-4 quinoléines à des 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.

L'hydroxychloroquine franchit la barrière placentaire. Seules des données limitées sur la toxicité pour la reproduction sont disponibles pour l'hydroxychloroquine. Cependant, de fortes doses de chloroquine (dont la structure et les propriétés pharmacologiques sont similaires à celles de l'hydroxychloroquine) ont été associées à des décès embryonnaires et à des malformations oculaires chez la progéniture de rates gravides (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Concernant l'hydroxychloroquine, lorsqu'elle est utilisée à des doses élevées en traitement à long terme contre des maladies auto-immunes : des études observationnelles et des études prospectives sur l'utilisation à long terme avec une exposition importante n'ont pas observé de risque accru de malformations congénitales ou de mauvaises issues de grossesse. Les études épidémiologiques et cliniques disponibles présentent des limites méthodologiques, notamment la petite taille de l'échantillon et le plan de l'étude.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il convient d'être prudent en utilisant APO-HYDROXYQUINE pendant 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 humain, et on sait que 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 prescripteur doit évaluer les risques et les bienfaits potentiels de l'utilisation 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 le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux disséminé. 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. Les patients doivent être fortement avertis de garder ces médicaments hors de la portée des enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Au cours des essais cliniques sur le sulfate d'hydroxychloroquine, le nombre de patients de 65 ans ou plus était insuffisant pour déterminer si la réponse diffère entre les patients âgés et les plus jeunes. Néanmoins, on sait que ce médicament est excrété en grande partie par les reins, et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une dysfonction rénale. En général, il faut commencer chez les patients âgés par administrer la dose la plus faible, en prenant en considération la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus 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 tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination et l'approximation des taux de réactions indésirables aux médicaments en situation réelle.

L'échelle de fréquence suivante, conçue par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), est utilisée, le cas échéant : très fréquents (≥ 10 %); fréquents (≥ 1 à < 10 %); peu fréquents ($\geq 0,1$ à < 1 %); rares ($\geq 0,01$ à $< 0,1$ %); très rares ($< 0,01$ %); fréquence inconnue (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence inconnue : Aplasie médullaire, anémie, anémie aplasique, agranulocytose, leucopénie, thrombopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

Troubles cardiaques

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

Une toxicité chronique doit être envisagée lorsque des troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire) ainsi qu'une hypertrophie biventriculaire sont observés. L'arrêt du médicament peut entraîner le rétablissement (voir [5 SURDOSAGE](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Sulfate d'hydroxychloroquine allonge les intervalles QT et PR, et prolonge le complexe QRS, ce qui peut entraîner une arythmie. Des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes ont été signalées chez des patients prenant du sulfate d'hydroxychloroquine (voir [5 SURDOSAGE](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents : Vertiges, acouphène.

Fréquence inconnue : Perte auditive, y compris des cas de perte auditive irréversible.

Troubles de l'œil

Fréquents : Vision floue en raison d'une perturbation de l'accommodation, qui dépend de la dose et qui est réversible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#)).

Peu fréquents : Maculopathies, qui peuvent être irréversibles.

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

Les patients présentant des changements rétinien peuvent être asymptomatiques au départ, ou avoir 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.

Changements au niveau de la cornée, y compris œdème et opacités. Ces changements peuvent être asymptomatiques, mais peuvent aussi causer des perturbations telles que des halos autour des lumières, surtout la nuit, une vision floue, des troubles de la vision ou une photophobie. Ils peuvent être passagers ou réversibles avec l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#)).

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

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents : Douleur abdominale, nausées.

Fréquents : Diarrhée, vomissements.

Ces symptômes disparaissent généralement immédiatement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquents : Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique.

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

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : Anorexie (disparaît généralement immédiatement après la réduction de la dose ou après l'arrêt du traitement).

Fréquence inconnue : hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)).

Sulfate d'hydroxychloroquine peut exacerber la porphyrie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquents : Troubles moteurs sensoriels.

Fréquence inconnue : Paralysie des muscles squelettiques, myopathie des muscles squelettiques ou neuromyopathie entraînant une faiblesse progressive et 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 traitement, mais le rétablissement peut prendre plusieurs mois (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

Troubles du système nerveux

Fréquents : Maux de tête.

Peu fréquents : Étourdissements.

Fréquence inconnue : Convulsions. Réactions extrapyramidales telles que l'acathisie, la dystonie, la dyskinésie, les troubles de la démarche, les tremblements.

Troubles psychiatriques

Fréquents : Labilité affective/émotionnelle.

Peu fréquents : Nervosité, irritabilité.

Fréquence inconnue : Psychose, comportements suicidaires, idées suicidaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquents : Éruption cutanée, prurit.

Peu fréquents : Changements pigmentaires de la peau et des muqueuses, décoloration des cheveux, alopecie. Ces effets disparaissent généralement rapidement après l'arrêt du traitement.

Fréquence inconnue : Érythème polymorphe, photosensibilité, dermatite exfoliative, urticaire,

morbilliforme, lichéniforme, maculopapuleuse, purpurique, érythème annulaire centrifuge, syndrome de Sweet et réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SJS), éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

La fréquence des effets indésirables après la commercialisation ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Troubles psychiatriques

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

Troubles hépatobiliaires

Fréquence inconnue : Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, y compris les lésions hépatocellulaires et l'hépatite aiguë.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Sulfate d'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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). La prudence est recommandée si du sulfate d'hydroxychloroquine est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent les intervalles QTc et PR ou prolongent le complexe QRS. Des sources documentaires actuelles doivent être consultées pour identifier les médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou PR et qui prolongent le complexe QRS.

Antibiotiques macrolides

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

L'halofantrine ne doit pas être administrée avec APO-HYDROXYQUINE.

Médicaments qui affectent les électrolytes

La prudence est recommandée si du sulfate d'hydroxychloroquine est utilisé avec des médicaments susceptibles d'abaisser les concentrations d'électrolytes. Des sources documentaires actuelles doivent être consultées pour identifier les médicaments qui perturbent les

électrolytes.

Le tableau qui suit présente les interactions médicamenteuses potentielles avec APO-HYDROXYQUINE. Cette liste d'interactions médicamenteuses potentielles n'est pas exhaustive. APO-HYDROXYQUINE doit également être utilisé avec prudence chez les patients prenant des médicaments qui peuvent causer des réactions oculaires ou cutanées indésirables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#) et [Peau](#)).

Interactions pharmacocinétiques

In vitro, l'hydroxychloroquine est métabolisée par le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6, ainsi que par FMO-1 et MAO-A, sans implication majeure d'un seul CYP ou d'une seule enzyme (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 peuvent influencer sur l'exposition à l'hydroxychloroquine.

L'hydroxychloroquine inhibe le CYP2D6 *in vivo*. *In vitro*, l'hydroxychloroquine inhibe les CYP3A4/5, CYP2D6, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, est un faible inhibiteur des glycoprotéines P (P-gp), et les calculs de base du modèle pour ces protéines permettent de prédire le risque d'interaction *in vivo*. Par conséquent, l'administration concomitante de l'hydroxychloroquine avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4/5 et la P-gp peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables (voir [Tableau 2](#)). Pour les substrats de OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, il n'y a pas suffisamment de données pour exclure un effet *in vivo*.

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Agalsidase	T	↓ de l'activité de l'agalsidase	Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase lorsqu'APO-HYDROXYQUINE est administré en concomitance avec l'agalsidase.
Antibiotiques aminosides	T	↑ de l'effet inhibiteur	APO-HYDROXYQUINE peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, même si des rapports

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			précis n'ont pas été publiés, y compris la potentialisation du blocage direct des jonctions neuromusculaires par les antibiotiques aminosides.
Antiacides (p. ex. antiacides contenant du magnésium, kaolin)	T	↓ de l'absorption de l'hydroxychloroquine	Comme pour la chloroquine, l'administration concomitante avec des antiacides (comme des antiacides contenant du magnésium, kaolin) peut réduire l'absorption d'APO-HYDROXYQUINE. Par extrapolation, APO-HYDROXYQUINE doit donc être administré à au moins deux heures d'intervalle d'un antiacide ou de kaolin.
Antidiabétiques et insuline	É	↑ de l'effet de l'antidiabétique	Étant donné qu'APO-HYDROXYQUINE peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant, une diminution des doses d'antidiabétiques ou d'insuline peut être nécessaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme).
Antiépileptiques	É	↓ de l'activité de l'antiépileptique	L'activité des antiépileptiques peut être altérée s'ils sont administrés en concomitance avec APO-HYDROXYQUINE.
Antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. méfloquine)	T	↑ du risque de convulsions	APO-HYDROXYQUINE peut abaisser le seuil convulsif. L'administration concomitante d'APO-HYDROXYQUINE et d'autres antipaludéens connus pour abaisser le seuil convulsif (p. ex. méfloquine) peut augmenter le risque de convulsions.
Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 (p. ex. rifampine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital)	É	↓ de l'efficacité	Un manque d'efficacité d'APO-HYDROXYQUINE a été signalé lorsque la rifampine, un inducteur puissant du CYP2C8 et/ou du CYP3A4, était administrée en concomitance. Les simulations

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>pharmacocinétiques basées sur la physiologie (PBPK) reposant sur les données <i>in vitro</i> appuient cette observation, car les inducteurs puissants du CYP2C8 ou du CYP3A4 ont montré une diminution de l'exposition à l'hydroxychloroquine.</p> <p>La prudence est de mise (p. ex. surveillance de l'efficacité) lorsque des inducteurs puissants du CYP2C8 et du CYP3A4 (comme la rifampine, le millepertuis, la carbamazépine et le phénobarbital) sont administrés en concomitance.</p>
<p>Inhibiteurs du CYP2C8 et du CYP3A4</p> <p>(p. ex. cimétidine, kétoconazole, itraconazole, érythromycine, aprépitant, fluconazole, clopidogrel, tériflunomide, létermovir, gemfibrozil, ritonavir, clarithromycine)</p>	T	↑ de l'exposition à l'hydroxychloroquine	<p>L'utilisation concomitante de cimétidine, un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, a entraîné une exposition 2 fois plus élevée à la chloroquine. Par extrapolation, en raison des similitudes entre la structure et les voies d'élimination métabolique entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, une interaction similaire pourrait être observée avec APO-HYDROXYQUINE.</p> <p>Les simulations PBPK reposant sur des données <i>in vitro</i> montrent que des inhibiteurs puissants du CYP2C8 ou du CYP3A4 augmenteraient l'exposition à l'hydroxychloroquine.</p> <p>L'administration concomitante d'APO-HYDROXYQUINE et d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 ou du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, l'aprépitant, le fluconazole, le clopidogrel, le tériflunomide et le létermovir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine. En</p>

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			l'absence d'études sur les interactions médicamenteuses <i>in vivo</i> , la prudence est de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables).
Substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam, simvastatine, cyclosporine, statines)	É	↑ de l'exposition aux médicaments fortement métabolisés par le CYP3A4	<p>L'hydroxychloroquine inhibe le CYP3A4 <i>in vitro</i>. Une augmentation du taux plasmatique de la cyclosporine (un substrat du CYP3A4 et de la P-gp) a été signalée lorsque la cyclosporine et l'hydroxychloroquine étaient administrées en concomitance. Les simulations PBPK reposant sur des données <i>in vitro</i> appuient cette observation, car l'hydroxychloroquine augmentait l'exposition au midazolam et à la simvastatine.</p> <p>La prudence est de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables) lorsque des substrats du CYP3A4 (comme la cyclosporine, les statines) sont administrés en concomitance.</p>
Substrats du CYP2D6 (p. ex. métoprolol, flécaïnide, propafénone)	EC	↑ de l'exposition aux médicaments métabolisés par le CYP2D6	<p>L'hydroxychloroquine inhibe le CYP2D6 <i>in vitro</i>. Chez les patients recevant de l'hydroxychloroquine et une dose unique de métoprolol, un substrat du CYP2D6, la C_{max} et l'ASC du métoprolol étaient 1,7 fois plus élevées, ce qui laisse penser que l'hydroxychloroquine est un faible inhibiteur du CYP2D6. Toutefois, étant donné que le métoprolol est un substrat sensible modéré, l'augmentation maximale de l'exposition pourrait entraîner des taux considérés comme conformes à un inhibiteur modéré ou puissant lorsqu'il est administré en concomitance avec un substrat sensible.</p> <p>La prudence est de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables ou des concentrations</p>

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			plasmatiques, le cas échéant) lorsque des substrats du CYP2D6 ayant un index thérapeutique étroit (comme la flécaïnide et la propafénone) sont administrés en concomitance.
Médicaments qui induisent une toxicité rétinienne (p. ex. tamoxifène)	É	↑ du risque de rétinopathie	Un risque accru de rétinopathie toxique a été signalé lorsqu'APO-HYDROXYQUINE était utilisé en concomitance avec le citrate de tamoxifène. Il n'est pas recommandé d'utiliser APO-HYDROXYQUINE en concomitance avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, comme le tamoxifène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie).
Médicaments qui allongent l'intervalle QT ou qui prolongent le complexe QRS et autres médicaments arythmogènes (p. ex. antiarythmiques des classes IA, IC et III, certains antidépresseurs, antipsychotiques, certains anti-infectieux [p. ex. les macrolides, y compris l'azithromycine], dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine [5-HT ₃], inhibiteurs de kinases, inhibiteurs de l'histone déacétylase, bêta ₂ -stimulants)	É	↑ du risque d'arythmie	APO-HYDROXYQUINE allonge l'intervalle QT et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des arythmies cardiaques. Il peut y avoir un risque accru d'arythmie ventriculaire si APO-HYDROXYQUINE est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, y compris, mais sans s'y limiter, les antiarythmiques des classes IA, IC et III, certains antidépresseurs, antipsychotiques et anti-infectieux (p. ex. les macrolides, y compris l'azithromycine), la dompéridone, les antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ , les inhibiteurs de kinases, les inhibiteurs de l'histone déacétylase, les bêta ₂ -stimulants (voir 5 SURDOSAGE et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
Médicaments qui affectent les	T	↑ du risque d'arythmie	La prudence est recommandée si APO-HYDROXYQUINE est utilisé

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
<p>électrolytes</p> <p>(p. ex. diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés, laxatifs, lavements, amphotéricine B)</p>			<p>avec des médicaments susceptibles d'abaisser les concentrations d'électrolytes, entre autres, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques apparentés, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à fortes doses et les inhibiteurs de la pompe à protons (voir 5 SURDOSAGE et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et essais de laboratoire).</p>
<p>Néostigmine</p>	T	↓ de l'effet de la néostigmine	<p>APO-HYDROXYQUINE peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, même si des rapports précis n'ont pas été publiés, notamment l'inhibition des effets de la néostigmine.</p>
<p>Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)</p> <p>(p. ex. cyclosporine, digoxine, dabigatran)</p>	É	↑ des concentrations plasmatiques et sériques	<p><i>In vitro</i>, l'hydroxychloroquine inhibe la P-gp à des concentrations élevées. Par conséquent, l'administration concomitante d'APO-HYDROXYQUINE 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 d'APO-HYDROXYQUINE.</p> <p>Des hausses de la concentration sérique de digoxine ont été rapportées après l'administration concomitante de cet agent et d'APO-HYDROXYQUINE. Il convient donc de surveiller étroitement la concentration sérique de digoxine chez les</p>

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>patients qui reçoivent un traitement concomitant.</p> <p>La prudence est de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables ou des concentrations plasmatiques, le cas échéant) lorsque des substrats de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit (comme la digoxine, la cyclosporine et le dabigatran) sont administrés en concomitance.</p>
Praziquantel	T	↓ de la biodisponibilité du praziquantel	On a signalé que la chloroquine réduisait la biodisponibilité du praziquantel. En raison des similitudes entre la structure et les paramètres pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine, on peut s'attendre à un effet semblable chez les patients recevant APO-HYDROXYQUINE.
Pyridostigmine	T	↓ de l'effet	APO-HYDROXYQUINE peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, même si des rapports précis n'ont pas été publiés, notamment l'inhibition des effets de la pyridostigmine.
Certains substrats transporteurs d'anions/de cations, notamment les substrats des : OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K (p. ex. metformine)	T	↑ de l'exposition aux médicaments qui sont des substrats des : OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K	L'hydroxychloroquine inhibe les OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K <i>in vitro</i> et le risque d'une interaction <i>in vivo</i> ne peut pas être exclu.
Vaccins : vaccin diploïde d'origine humaine contre la rage	T	↓ de la réponse des anticorps	APO-HYDROXYQUINE peut également être soumis à plusieurs des interactions connues de la chloroquine, même si des rapports précis n'ont pas été publiés, notamment la réduction de la réponse des anticorps à l'immunisation primaire par un

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			vaccin intradermique diploïde d'origine humaine contre la rage.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les produits à base de pamplemousse contiennent un ou plusieurs composants qui inhibent fortement le CYP3A4, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine. Il faut éviter de consommer du pamplemousse ou le jus de ce fruit pendant le traitement par APO-HYDROXYQUINE.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-HYDROXYQUINE (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine) appartient à la classe des amino-4 quinoléines. APO-HYDROXYQUINE a été bénéfique pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux, en particulier de lupus discoïde chronique. Le mode d'action exact pour la prise en charge de ces maladies est inconnu. L'action de ce composé contre les parasites paludéens est semblable à celle du phosphate de chloroquine.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques ou sanguines maximales sont atteintes en environ 3 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne par voie orale est de 79 % (É-T : 12 %) à jeun.

Distribution :

L'hydroxychloroquine a un grand volume de distribution (5 500 l lorsqu'elle est évaluée à partir des concentrations sanguines, 44 000 l lorsqu'elle est évaluée à partir des concentrations plasmatiques), en raison de l'accumulation importante de cet agent dans les tissus (comme dans les yeux, les reins, le foie et les poumons). Il a été démontré que cet agent s'accumule dans les cellules sanguines, avec un rapport sang/plasma de 7,2. L'hydroxychloroquine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 50 % environ.

Métabolisme :

L'hydroxychloroquine est principalement métabolisée en N-déséthyl-hydroxychloroquine, et en deux autres métabolites qu'elle a en commun avec la chloroquine, la déséthyl-chloroquine et la bidéséthyl-chloroquine. *In vitro*, l'hydroxychloroquine est métabolisée principalement par le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6, ainsi que par FMO-1 et MAO-A, sans implication majeure d'un seul CYP ou d'une seule enzyme.

Élimination :

L'hydroxychloroquine présente un profil d'élimination multiphasique, et sa demi-vie terminale est longue, allant de 30 (É-T : 9) à 50 (É-T : 16) jours. La dose d'hydroxychloroquine éliminée sous forme inchangée dans l'urine est comprise entre 18 et 27 %. Après une administration orale

répétée chronique de 200 mg et de 400 mg de sulfate d'hydroxychloroquine une fois par jour chez des patients adultes atteints de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre dans le sang étaient d'environ 450 à 490 ng/mL et de 870 à 970 ng/mL, respectivement, avec une importante variabilité interindividuelle en concentration.

La pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine semble être linéaire dans l'intervalle de doses thérapeutiques de 200 à 400 mg/jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude officielle n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Lors d'études limitées par le nombre de participants et avec des groupes de patients combinés de façon différente, les taux d'hydroxychloroquine ont été évalués chez des patients atteints de LED présentant différents stades d'insuffisance rénale. Comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale, l'exposition à l'hydroxychloroquine a été augmentée jusqu'à 46 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave. Une réduction de la posologie peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Posologie dans les populations particulières](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude pharmacocinétique spécifique (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Posologie dans les populations particulières](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique](#)).

Personnes âgées

Il n'existe pas suffisamment de données cliniques pour nous informer sur la pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine chez les patients âgés.

Enfants

Les paramètres pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établie.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

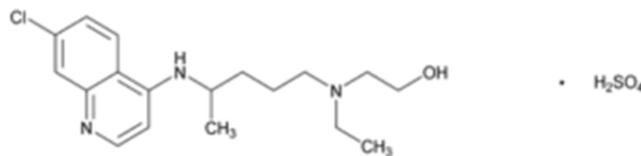
Nom propre : Sulfate d'hydroxychloroquine

Noms chimiques :

- 1 éthanol, 2 -[[4-[(7-chloro-4-quinoliny) amino] pentyl] éthylamine] -sulfate (1:1) (sel);
- 2 2-[[4-[(7-chloro-4-quinoly) amino] pentyl] éthylamino] sulfate d'éthanol (1:1) (sel).

Formule moléculaire et Masse moléculaire : $C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$ et 433,96 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre. Facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %) et dans le dichlorométhane.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à groupes parallèles, à deux traitements, à une période, à deux séquences et à dose unique (1 x 200 mg) portant sur APO-HYDROXYQUINE en comprimés à 200 mg (APOTEX INC.) et PLAQUENIL^{MD} en comprimés à 200 mg (Sanofi Winthrop) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 112 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydroxychloroquine (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	3 911 4 039 (25)	3 772 3 991 (35)	106	94 – 110
C _{max} (ng/mL)	194 202 (29)	195 209 (39)	101	89 – 116
T _{max} ³ (h)	3,46 (52)	2,84 (43)		

¹ APO-HYDROXYQUINE (sulfate d'hydroxychloroquine) comprimés, à 200 mg (APOTEX INC.)

² PLAQUENIL^{MD} (sulfate d'hydroxychloroquine) comprimés, à 200 mg (Sanofi Winthrop, Canada)

³ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'hydroxychloroquine, on n'a pas pu calculer avec exactitude l'ASC_i et la T_½ à partir des données tirées de cette étude.

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à groupes parallèles, à deux traitements, à une période, à deux séquences et à dose unique (1 x 200 mg) portant sur APO-HYDROXYQUINE en comprimés à 200 mg (APOTEX INC.) et PLAQUENIL^{MD} en comprimés à 200 mg (Sanofi Winthrop) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 94 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydroxychloroquine (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	4 090 4 267 (29)	4 216 4 480 (38)	97	85 – 111
C _{max} (ng/mL)	189 199 (32)	192 206 (39)	99	85 – 115
T _{max} ³ (h)	4,06 (35)	4,21 (40)		

¹ APO-HYDROXYQUINE (sulfate d'hydroxychloroquine) comprimés, à 200 mg (APOTEX INC.)

² PLAQUENIL^{MD} (sulfate d'hydroxychloroquine) comprimés, à 200 mg (Sanofi Winthrop, Canada)

³ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'hydroxychloroquine, on n'a pas pu calculer avec exactitude l'ASC_i et la T_½ à partir des données tirées de cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité :

Il n'existe aucune donnée sur la cancérogénicité de l'hydroxychloroquine provenant d'études animales et les données sur la cancérogénicité sont insuffisantes pour la chloroquine. Ces deux médicaments ne sont pas classifiables quant à leur cancérogénicité chez l'humain.

Génotoxicité :

D'après les études de génotoxicité standards menées, l'hydroxychloroquine n'est pas considérée comme présentant un risque génotoxique chez l'humain aux concentrations thérapeutiques.

L'hydroxychloroquine n'est pas mutagène dans l'épreuve de mutation réverse sur des bactéries (c.-à-d. test d'Ames sur cinq souches). À des concentrations thérapeutiques d'hydroxychloroquine (inférieures à 60 mcg/mL), on n'a pas observé de clastogénicité ou d'aneugénicité dans le test du micronoyau *in vitro* sur des lymphocytes humains primaires. Cependant, à des concentrations de 60 mcg/mL ou plus d'hydroxychloroquine, on a observé une puissance de clastogénicité/d'aneugénicité après 24 +24 heures de traitement lors du test du micronoyau *in vitro*. À des doses d'hydroxychloroquine allant jusqu'à 1 000 mg/kg, on n'a pas observé de clastogénicité ou d'aneugénicité dans le test du micronoyau *in vivo* après l'administration orale chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Il existe peu de données sur la toxicité pour la reproduction concernant l'hydroxychloroquine. Par conséquent, les données sur la chloroquine sont considérées en raison de la similarité de la structure et des propriétés pharmacologiques entre les deux produits.

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

Il existe peu de données sur l'effet de l'hydroxychloroquine sur la fertilité.

Une étude menée chez des rats mâles après 30 jours de traitement oral à 5 mg/jour de chloroquine a montré une diminution des taux de testostérone, du poids des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate, et a causé une production de sperme anormal. Une baisse du taux de fécondité a été observée au terme d'une autre étude menée chez le rat, celle-ci ayant porté sur un traitement administré par voie intrapéritonéale à raison de 10 mg/kg/jour de chloroquine pendant 14 jours.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. PLAQUENIL^{MD} (comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine, à 200 mg), numéro de contrôle de la présentation 268016, monographie de produit, Sanofi Aventis Canada Inc. (27 janvier 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-HYDROXYQUINE

Comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-HYDROXYQUINE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-HYDROXYQUINE**.

Pourquoi APO-HYDROXYQUINE est-il utilisé?

APO-HYDROXYQUINE 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 l'organisme. Il peut toucher la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes;
- pour traitement le **lupus érythémateux discoïde** : une maladie qui ressemble au lupus érythémateux disséminé, mais qui touche seulement la peau en provoquant l'apparition de rougeurs ou de plaques écailleuses.

APO-HYDROXYQUINE 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 se trouvant dans les globules rouges du sang. Les symptômes peuvent comprendre une forte fièvre, des tremblements, des frissons et une transpiration extrême.

APO-HYDROXYQUINE est un médicament vendu uniquement sur ordonnance d'un médecin.

Comment APO-HYDROXYQUINE agit-il?

On ignore comment APO-HYDROXYQUINE agit dans l'organisme pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et le lupus érythémateux discoïde. APO-HYDROXYQUINE peut prendre jusqu'à six mois avant de montrer son plein effet. Dans le cas du paludisme, APO-HYDROXYQUINE agit en tuant le parasite qui cause l'infection.

Quels sont les ingrédients d'APO-HYDROXYQUINE?

Ingrédient médicinal : Sulfate d'hydroxychloroquine.

Chaque comprimé de 200 mg contient 155 mg d'hydroxychloroquine comme base.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-HYDROXYQUINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 200 mg.

Ne prenez pas APO-HYDROXYQUINE si :

- vous êtes allergique
 - au sulfate d'hydroxychloroquine;
 - à tout autre ingrédient d'APO-HYDROXYQUINE;
 - à tout médicament semblable, comme la chloroquine;
- vous êtes atteint de rétinopathie. Il s'agit d'un problème oculaire qui touche la rétine, située à l'arrière de l'œil. APO-HYDROXYQUINE peut causer des lésions irréversibles à la rétine. Si vous avez des **problèmes visuels**, vous devez en informer immédiatement votre médecin;
- 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 APO-HYDROXYQUINE, 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 si :

- 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. APO-HYDROXYQUINE peut causer des **troubles du rythme cardiaque** chez certains patients. Ces **troubles du rythme cardiaque** peuvent être détectés sur un ECG, un tracé de l'activité électrique du cœur. Il faut faire preuve de prudence lorsque vous prenez APO-HYDROXYQUINE si :
 - vous souffrez d'une maladie cardiaque, notamment une insuffisance cardiaque, des battements cardiaques lent ou irréguliers, ou des palpitations. Le risque de problèmes cardiaques peut augmenter avec des doses plus élevées d'APO-HYDROXYQUINE;
 - vous avez déjà fait une crise cardiaque (infarction du myocarde);
 - vous avez des antécédents familiaux de mort subite due à une crise cardiaque avant l'âge de 50 ans;
 - vous prenez d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT ou qui sont reconnus pour influencer sur le rythme cardiaque;
- vous avez des problèmes de santé mentale;
- votre taux sanguin de potassium, de calcium ou de magnésium est faible, ou vous êtes atteint d'une maladie qui pourrait affecter la concentration de ces sels dans le sang, comme un trouble alimentaire ou des vomissements prolongés;
- vous êtes allergique ou sensible à un médicament appelé quinine;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. APO-HYDROXYQUINE peut être transmis à votre enfant à naître. APO-HYDROXYQUINE peut causer du tort à un bébé à naître. Votre médecin évaluera les bienfaits et les risques associés à l'utilisation d'APO-HYDROXYQUINE pendant la grossesse;

- vous allaitez. APO-HYDROXYQUINE passe dans le lait maternel en petites quantités. Les nourrissons peuvent être très sensibles aux effets toxiques de médicaments comme APO-HYDROXYQUINE. APO-HYDROXYQUINE n'y est toutefois pas excrété en quantité suffisante pour protéger un nourrisson contre le paludisme. Le nourrisson doit recevoir son propre traitement antipaludique, s'il y a lieu. Parlez à votre médecin des risques que comporte APO-HYDROXYQUINE pour votre bébé. Ces risques dépendent des éléments suivants :
 - la raison pour laquelle vous prenez APO-HYDROXYQUINE;
 - la durée pendant laquelle vous prendrez APO-HYDROXYQUINE;
- vous êtes atteint de diabète ou présentez un **taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie)**. APO-HYDROXYQUINE peut causer une hypoglycémie qui peut parfois être très dangereuse. Vous pourriez perdre connaissance 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, notamment une maladie rare du sang appelée porphyrie. APO-HYDROXYQUINE peut l'aggraver;
- vous avez des problèmes de peau ou des maladies comme le psoriasis. APO-HYDROXYQUINE peut les aggraver;
- vous avez des problèmes ou une maladie du système nerveux;
- vous avez des problèmes de moelle osseuse qui entraînent une baisse du taux de plaquettes, de globules blancs et de globules rouges dans votre sang;
- vous êtes atteint d'une maladie génétique des globules rouges appelée « déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase »;
- vous avez des troubles gastro-intestinaux. Il s'agit de problèmes des intestins, de l'estomac ou du tube digestif;
- vous avez une vision réduite;
- vous avez des problèmes touchant les muscles, les tendons ou les nerfs, y compris une faiblesse musculaire;
- vous avez des troubles de l'humeur, y compris des pensées suicidaires ou de dépression;
- vous avez 65 ans ou plus. Le risque d'effets secondaires est plus élevé chez les personnes de ce groupe d'âge qui prennent APO-HYDROXYQUINE.

Autres mises en garde à connaître :

APO-HYDROXYQUINE peut provoquer un **allongement de l'intervalle QT** ou des **torsades de pointes**, les battements du cœur deviennent alors dangereusement rapides, ce qui peut entraîner un arrêt cardiaque, un effondrement soudain et la mort.

Des problèmes cardiaques ou une insuffisance cardiaque, une cardiomyopathie, une hypertrophie du cœur ou une faiblesse cardiaque peuvent survenir si vous prenez APO-HYDROXYQUINE pendant de longues périodes. Ces effets sont graves et peuvent entraîner la mort. Votre médecin vérifiera régulièrement votre cœur.

APO-HYDROXYQUINE peut causer des **problèmes de santé mentale**, notamment des idées anormales, de l'anxiété, des hallucinations, de la confusion, une dépression, des idées d'**automutilation** ou de **suicide**. Ces effets secondaires peuvent se présenter chez des personnes qui n'ont jamais eu de problèmes de santé mentale auparavant. Ils peuvent survenir au cours du premier mois de traitement par APO-HYDROXYQUINE.

APO-HYDROXYQUINE peut causer des lésions oculaires permanentes. Pour les éviter, vous devrez passer un examen de la vue avant de commencer à prendre APO-HYDROXYQUINE, mais aussi à plusieurs reprises pendant votre traitement.

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

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

On ignore si APO-HYDROXYQUINE peut avoir un effet sur la fertilité masculine. Parlez à votre médecin si vous souhaitez concevoir un enfant à l'avenir.

Réactions ou éruptions cutanées graves : APO-HYDROXYQUINE peut causer des **réactions cutanées indésirables graves**, comme un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), et peut être mortel. Ces réactions et éruptions cutanées peuvent comprendre des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et une conjonctivite (yeux rouges et enflés). Des symptômes pseudo-grippaux comme de la fièvre, des maux de tête et des douleurs corporelles peuvent survenir avant que ces réactions ne commencent. Les réactions et éruptions cutanées peuvent entraîner la formation de cloques et faire peler la peau. Si vous présentez ces symptômes, cessez immédiatement de prendre APO-HYDROXYQUINE et avisez votre médecin sans tarder.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Vous pourriez avoir une vision floue lorsque vous prenez APO-HYDROXYQUINE. Ne conduisez pas et ne faites rien qui exige de la vigilance. Attendez de savoir comment vous réagissez à APO-HYDROXYQUINE et d'avoir une bonne vision. Si vous continuez à avoir des problèmes, votre médecin pourrait décider de réduire votre dose.

Avant et pendant votre traitement par APO-HYDROXYQUINE, votre médecin pourrait effectuer certains tests. Ces tests peuvent comprendre :

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

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 et les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec APO-HYDROXYQUINE :

- les médicaments contre la dépression (antidépresseurs tricycliques) et les troubles

psychiatriques (antipsychotiques).

- la digoxine. Si vous prenez APO-HYDROXYQUINE et la digoxine, votre médecin pourrait décider de vérifier la concentration de digoxine dans votre sang, car il pourrait être nécessaire d'en réduire la dose.
- les médicaments antidiabétiques, notamment l'insuline et la metformine. Si vous prenez APO-HYDROXYQUINE et un médicament contre le diabète ou l'hyperglycémie, vous êtes à risque d'hypoglycémie. Cela peut mettre votre vie en danger. Votre médecin pourrait décider de réduire les doses du médicament ou de l'insuline pour contrôler le diabète.
- les médicaments antiépileptiques (p. ex. la carbamazépine).
- Certains antibiotiques utilisés pour combattre les infections bactériennes (p. ex. les antibiotiques aminosides, l'érythromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine, la clarithromycine et la spiramycine). La prise de ces antibiotiques en concomitance avec l'hydroxychloroquine peut augmenter le risque d'effets secondaires pouvant affecter votre cœur et mettre votre vie en danger.
- la néostigmine et la pyridostigmine (des médicaments utilisés pour traiter des troubles musculaires).
- la cimétidine (un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac).
- la cyclosporine (un immunosuppresseur).
- des médicaments appelés inhibiteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4;
 - les médicaments servant à traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole
 - les médicaments servant à traiter les infections, comme l'érythromycine ou la clarithromycine.
 - les médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements, comme l'aprépitant;
 - les médicaments utilisés pour traiter la sclérose en plaques, comme le tériflunomide;
 - les médicaments utilisés pour traiter les infections virales chez les patients immunodéprimés, comme le létermovir et le ritonavir.
- les médicaments appelés inducteurs du « CYP2C8 ou du CYP3A4 » ;
 - les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine, le phénobarbital;
 - les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine;
 - les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme le millepertuis.
- les médicaments connus pour causer des arythmies cardiaques (battements cardiaques irréguliers);
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, comme la digoxine, la flécaïnide et la propafénone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme le métoprolol;
- les médicaments utilisés pour traiter les caillots sanguins, comme le dabigatran et le clopidogrel;

- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes liés aux lipides sanguins, comme les statines (p. ex. la simvastatine) ou le gemfibrozil;
- les médicaments utilisés pour la sédation, comme le midazolam;
- l'halofantrine (un médicament utilisé pour traiter le paludisme). Si vous prenez de l'halofantrine, vous ne devez pas prendre APO-HYDROXYQUINE de façon concomitante;
- des antiacides. Vous devez prendre les antiacides au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise d'APO-HYDROXYQUINE;
- le vaccin contre la rage;
- les médicaments qui ont des effets sur le foie, les reins, la peau ou les yeux;
- les médicaments pouvant augmenter 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, des laxatifs, l'amphotéricine B, des corticostéroïdes à dose élevée et des inhibiteurs de la pompe à protons);
- l'agalsidase (un médicament utilisé pour traiter une maladie génétique rare appelée maladie de Fabry);
- les médicaments pouvant augmenter le risque de toxicité rétinienne, p. ex. le tamoxifène, qui est utilisé pour traiter le cancer du sein. Lorsqu'ils sont employés seuls, APO-HYDROXYQUINE et le tamoxifène peuvent tous deux causer des lésions à la rétine 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 utilisé pour traiter certaines infestations).

NE mangez PAS de pamplemousse et NE buvez PAS de jus de pamplemousse pendant votre traitement par APO-HYDROXYQUINE.

APO-HYDROXYQUINE a été utilisé en toute sécurité avec des salicylates (Aspirin^{MD}), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du méthotrexate et des corticostéroïdes.

Comment prendre APO-HYDROXYQUINE :

Prenez APO-HYDROXYQUINE exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Ne dépassez jamais la dose d'APO-HYDROXYQUINE que votre médecin vous a prescrite.

Pour éviter les maux d'estomac, prenez APO-HYDROXYQUINE avec un repas ou avec un verre de lait.

Posologie habituelle :

Votre médecin déterminera la posologie qui vous convient. Elle peut être basée sur votre poids, votre santé physique et d'autres facteurs comme les autres médicaments que vous prenez. La prise du médicament pourrait être arrêtée ou temporairement réduite en raison d'effets secondaires. Elle peut ensuite être reprise ou augmentée à un niveau optimal par votre médecin. Votre posologie sera probablement réduite pendant le traitement, après la posologie de départ.

Vous pouvez prendre la dose la plus faible pendant une longue période. C'est ce qu'on appelle une dose d'entretien.

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

Si vous présentez un changement important de votre état de santé à tout moment pendant que vous prenez APO-HYDROXYQUINE, consultez votre médecin.

Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux disséminé ou de lupus érythémateux discoïde, si APO-HYDROXYQUINE maîtrise complètement vos symptômes, parlez-en à votre médecin. Il voudra peut-être réduire votre dose quotidienne. Ne modifiez jamais votre dose sans en parler d'abord à votre médecin.

Surdose :

Une trop forte dose d'APO-HYDROXYQUINE est dangereuse et peut entraîner la mort. Vous pourriez présenter des symptômes de surdose dans les 30 minutes suivant la prise du médicament.

Une trop forte dose d'APO-HYDROXYQUINE est aussi dangereuse pour les enfants. Des enfants qui avaient pris trop de comprimés APO-HYDROXYQUINE en sont morts. Si vous pensez qu'un nourrisson ou qu'un jeune enfant a avalé ne serait-ce qu'un comprimé, conduisez-le immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche ou composez le 911 sur votre téléphone.

Les symptômes de surdose peuvent également être les mêmes que les effets secondaires d'APO-HYDROXYQUINE. Ils comprennent les suivants :

- maux de tête
- sensation de somnolence
- problèmes de vision, comme une vision floue ou une vision double
- problèmes cardiaques, comme des battements de cœur irréguliers ou rapides

- évanouissement
- faiblesse musculaire
- convulsions
- graves difficultés à respirer

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, sautez celle que vous avez oubliée et prenez uniquement la dose habituelle prévue. **Ne prenez jamais deux doses à la fois.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-HYDROXYQUINE?

Les effets secondaires possibles d'APO-HYDROXYQUINE ne sont pas tous énumérés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Avant et pendant votre traitement par APO-HYDROXYQUINE, votre médecin pourrait faire certains tests. Ces tests peuvent comprendre :

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

APO-HYDROXYQUINE peut causer des **lésions oculaires** permanentes. Pour éviter cela, vous devez passer un examen de la vue avant de commencer à prendre APO-HYDROXYQUINE, mais aussi à plusieurs reprises pendant votre traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Nausées, maux d'estomac, crampes d'estomac	✓		
FRÉQUENT			
Diarrhée		✓	
Vomissements		✓	
Anorexie : perte ou manque d'appétit		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 la nuit ou sous faible éclairage). Réduction du champ visuel, en raison, entre autres, de taches ou de zones aveugles. Changement de la couleur des yeux. Difficulté à focaliser vos yeux ou à lire (sauter des mots).		✓	
Céphalées	✓		
Éruption cutanée, démangeaisons et bosses rouges surélevées		✓	
Nervosité, sautes d'humeur (labilité émotionnelle)		✓	
RARE			
Étourdissements ou vertiges : sensation de bouger ou de voir les objets autour de soi bouger alors qu'ils sont immobiles.	✓		
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 de la tête ou de poils corporels.		✓	
Problèmes auditifs : bourdonnement dans les oreilles. Perte auditive.		✓	
Troubles nerveux et musculaires : picotements, engourdissement, sensation de brûlure, faiblesse, crampes, spasmes, instabilité psychomotrice, rigidité, tremblements, secousses musculaires, difficulté à marcher.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique et œdème de Quincke : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Troubles du rythme cardiaque, y compris un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes et un bloc cardiaque : battements cardiaques anormaux, battements cardiaques irréguliers mettant la vie en danger, palpitations.</p>			✓
<p>Réactions cutanées graves telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) : éruption cutanée accompagnée de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux et de ganglions lymphatiques hypertrophiés. • Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : cloques, peau squameuse généralisée, éruptions cutanées remplies de pus et fièvre. • Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) : cloques ou peau qui pèle autour des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez, des organes génitaux, des mains et des pieds, symptômes pseudo-grippaux et fièvre. • Nécrolyse épidermique toxique (NET) : lésions cutanées multiples, démangeaisons de la peau, douleurs articulaires, fièvre et sensation générale d'être malade. • Syndrome de Sweet : réaction cutanée, y compris peau de couleur rouge-violet, lésions surélevées et douloureuses, en particulier sur les bras, les mains, les doigts, le visage et le cou, fièvre. • Érythème polymorphe : réaction ou éruption cutanée caractérisée par des plaques rouges ou violettes surélevées, possiblement avec des cloques ou croûtes au centre, avec ou 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sans légères démangeaisons, douleur articulaire, fatigue et fièvre.			
Troubles respiratoires graves, y compris le bronchospasme et l'œdème de Quincke : essoufflement soudain.			✓
Augmentation de la sensibilité aux rayons du soleil. Les éruptions cutanées causées par les rayons du soleil peuvent être réduites par l'utilisation appropriée de crèmes solaires.		✓	
Faiblesse musculaire		✓	
Altération permanente de la vision		✓	
Évanouissements ou perte de conscience		✓	
Problèmes cardiaques ou insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, hypertrophie ou faiblesse cardiaque : essoufflement à l'effort ou même au repos. Enflure des jambes, des chevilles et des pieds. Battements de cœur irréguliers ressentis comme trop rapides ou trop forts. Douleur thoracique. Évanouissement soudain ou sensation de fatigue, de tête légère ou d'étourdissements. Vous pouvez entrer en convulsions ou avoir une attaque.			✓
Problèmes de foie : fatigue inhabituelle, nausées, vomissements, douleur abdominale, jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau), urine foncée, faiblesse, manque d'appétit.		✓	
Dépression de la moelle osseuse ou diminution de la production de cellules : Faible taux de globules blancs (leucocytes) : fièvre et frissons. Infections. Anémie ou faible taux de globules rouges (érythrocytes) : fatigue, fatigue extrême qui ne s'atténue pas avec du repos. Pâleur de la peau, des lèvres et des		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ongles. Faible taux de plaquettes, des cellules intervenant dans la coagulation sanguine (thrombocytes) : Saignements : 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		✓	
Problèmes de santé mentale : pensées irrationnelles/anormales, irritabilité, anxiété, hallucinations, sentiment de confusion ou de dépression, agitation, difficulté à dormir, délires (sentiments de méfiance et de fausses croyances), changements d'humeur, sentiment d'exaltation ou de surexcitation, ou sentiment d'être anormalement joyeux.		✓	
Pensées ou actes de suicide ou d' automutilation			✓
Hypoglycémie ou faible taux de sucre dans le sang : douleurs causées par la faim, transpiration, tremblements, faiblesse, étourdissements, battements cardiaques rapides, nausées, irritabilité, vision floue, confusion, perte de connaissance.		✓	
Problèmes musculaires, neurologiques ou tendineux : contraction musculaire involontaire durable, altération des mouvements volontaires, tremblements. Faiblesse. Diminution des réflexes ou de la sensation dans les nerfs.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

- Garder hors de la portée et de la vue des nourrissons et des jeunes enfants.
- Conserver à température ambiante contrôlée (de 15°C à 30°C).
- N'utilisez pas APO-HYDROXYQUINE après la date de péremption.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet d'APO-HYDROXYQUINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 21 juin 2023