

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RHEQUIN 200 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate d'hydroxychloroquine..... 200 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

#### Traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

- **Chez l'adulte :**

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

- **Chez l'enfant :**

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

#### Lupus érythémateux discoïde ou subaigu :

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

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

#### Prévention des rechutes de lupus systémique :

Une posologie quotidienne en hydroxychloroquine inférieure à 7 mg/kg de poids idéal est en général suffisante.

#### Prévention des lucites :

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

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés sont à prendre après la fin des repas.

#### **Durée d'administration**

Elle peut se prolonger pendant plusieurs mois.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- rétinopathies,
- allaitement (voir rubrique 4.6),
- enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge,
- en cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquline en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

##### Rétinopathie

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

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

Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque oeil séparément.

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

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

- La dose quotidienne prescrite :

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

- La durée du traitement :

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

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

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

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

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

#### Hypoglycémie

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

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

#### Allongement de l'intervalle QTc

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

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

- maladie cardiaque, par exemple insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde,
- affections pro-arythmiques, par exemple bradycardie (< 50 bpm)
- antécédents de dysrythmies ventriculaires
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées
- traitement concomitant par des agents allongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5)

car le risque d'arythmies ventriculaires pourrait alors être accru.

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

#### Toxicité cardiaque chronique

Des cas de cardiomyopathie menant à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas ont été rapportés chez des patients traités par RHEQUIN (voir rubriques 4.8 et 4.9). Le suivi clinique des signes et symptômes de cardiomyopathie est conseillé et RHEQUIN doit être arrêté si une cardiomyopathie se développe. Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la

conduction (bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire) aussi bien que de l'hypertrophie bi ventriculaire sont diagnostiqués (voir rubrique 4.8).

#### Risque carcinogène

Les données disponibles sur la génotoxicité de l'hydroxychloroquine sont limitées, par conséquent les données de la chloroquine ont été prises en compte en raison de la similitude de structure et des propriétés pharmacologiques des deux molécules. Les données issues de la littérature ont montré un potentiel génotoxique de la chloroquine in vitro et in vivo. Aucune étude pertinente de cancérogénicité n'a été fournie pour l'hydroxychloroquine ou la chloroquine.

Chez l'Homme, les données sont insuffisantes pour écarter un risque augmenté de cancer chez les patients recevant un traitement au long cours.

#### Pustulose exanthématique aiguë généralisée

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

#### Autres surveillances pour des traitements au long cours

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

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

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

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

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir avec RHEQUIN.

#### Précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

### **Associations contre-indiquées**

#### **+ Citalopram ou escitalopram ou hydroxyzine**

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

#### **+ Dompéridone**

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

#### **+ Pipéraquline**

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

### **Associations déconseillées**

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

L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et certains anti-infectieux, en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire (voir rubriques 4.4 et 4.9). L'halofantrine ne doit pas être administrée en association avec l'hydroxychloroquine.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **+ Ciclosporine**

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

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

#### **+ Hormones thyroïdiennes**

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

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

#### **+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon**

Diminution de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine.

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

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Cimétidine**

Ralentissement de l'élimination de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage.

#### **+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène**

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

Risque accru de convulsions.

#### **+ Médicaments antiépileptiques**

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

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

pharmacocinétiques entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, un effet similaire peut être attendu pour RHEQUIN.

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

#### **+ Médicaments hypoglycémiants**

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

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Contraception**

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

#### **Grossesse**

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

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

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

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

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

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

#### **Allaitement**

L'hydroxychloroquine passe dans le lait maternel. Compte tenu de la nature de ses effets indésirables, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament..

#### **Fertilité**

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

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

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

#### **4.8. Effets indésirables**

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### **Effets oculaires**

###### **Fréquent :**

- Une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut survenir. Elle est dose dépendante.

###### **Peu Fréquent :**

- Des modifications au niveau de la cornée (oedème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Soit elles sont asymptomatiques, soit elles provoquent des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Des rétinoopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et du champ visuel (incluant l'amputation du champ visuel) ont été rapportées et imposent l'arrêt immédiat du traitement.

Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Ces atteintes rétiniennes peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et péricentral ou des scotomes temporaires et de visions anormales des couleurs. Il existe cependant un risque de progression de cette atteinte même après l'arrêt du traitement.

###### **Fréquence indéterminée :**

- Des cas de maculopathies et de dégénérescence maculaire ont été rapportés et peuvent être irréversibles (voir rubrique 4.4).

##### **Affections gastro-intestinales**

###### **Très fréquent :**

- Douleur abdominale, nausées.

###### **Fréquent :**

- Diarrhées, vomissements.

Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.

##### **Effets cutanéomuqueux**

###### **Fréquent :**

- Prurit, éruption cutanée.

###### **Peu fréquent :**

- Modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux, alopecie. Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

**Fréquence indéterminée :**

- Eruptions bulleuses incluant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome), photosensibilité, dermite exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4).

La PEAG est à distinguer du psoriasis, bien que RHEQUIN puisse provoquer une aggravation de psoriasis. La PEAG peut être associée à de la fièvre et une hyperleucocytose. L'issue est généralement favorable après arrêt du traitement.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques****Fréquence indéterminée :**

- Des myopathies ont été rapportées conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux. Ces myopathies peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

**Affections cardiaques****Fréquence indéterminée :**

- Cardiomyopathie qui peut mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (voir rubriques 4.4 et 4.9). Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués (voir rubrique 4.4). L'arrêt du médicament peut conduire à la guérison.
- Allongement de l'intervalle QT chez les patients à risque pouvant entraîner une arythmie (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire) (voir rubriques 4.4 et 4.9).

**Affections hématologiques et du système lymphatique****Fréquence indéterminée :**

- Aplasie médullaire (voir rubrique 4.4), anémies, anémies aplasiques, agranulocytoses, leuconéutropénies et thrombocytopénies.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe****Peu fréquent :**

- Vertiges, acouphènes.

**Fréquence indéterminée :**

- Surdité.

**Troubles du système nerveux****Fréquent :**

- Céphalées.

**Fréquence indéterminée :**

- Convulsions, neuropathie périphérique : diminution des réflexes ostéo-tendineux, et anomalies de la conduction nerveuse (voir rubrique 4.4), troubles extrapyramidaux tels que dystonie, dyskinésie et tremblements (voir rubrique 4.4).

#### **Troubles psychiatriques**

##### **Peu fréquent :**

- Nervosité.

##### **Fréquence indéterminée :**

- Psychose.

#### **Affections hépatobiliaires**

##### **Peu fréquent :**

- Anomalies des tests de la fonction hépatique.

##### **Fréquence indéterminée :**

- Hépatite fulminante.

#### **Affections du système immunitaire**

##### **Fréquence indéterminée :**

- Urticaire, angioedème et bronchospasme.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

##### **Fréquent :**

- Anorexie.

##### **Fréquence indéterminée :**

- Hypoglycémie.
- Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.

### **4.9. Surdosage**

#### **Symptômes de surdosage en hydroxychloroquine :**

- Doses absorbées  $\geq 25\text{mg/kg}$ .

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

cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque.

### **Conduite à tenir :**

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

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

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques (M : appareil locomoteur), (D : dermatologie)

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

L'effet antalgique peut apparaître rapidement. L'action sur les signes articulaires est en général retardée. Un ralentissement de la vitesse de sédimentation peut être observé.

Mécanisme d'action : L'hydroxychloroquine a plusieurs actions pharmacologiques qui pourraient être impliquées dans leur effet thérapeutique dans le traitement de la maladie rhumatismale. Ceux-ci incluent l'interaction avec les groupes sulfhydryle, l'interférence avec l'activité enzymatique (phospholipase, NADH - cytochrome C réductase, cholinestérase, protéases et hydrolases), la liaison à l'ADN, la stabilisation des membranes lysosomales, l'inhibition de la formation de prostaglandines, l'inhibition de la chimiotaxie des cellules polymorphonucléaires et la phagocytose, possibles interférence avec la production d'interleukine 1 à partir de monocytes et inhibition de la libération de superoxyde de neutrophiles.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

- Résorption rapide par le tractus digestif.
- Taux plasmatique maximal en 1 à 2 heures, durable par liaison aux protéines plasmatiques.
- Tropicité hépatique et rénal.
- Métabolisation par alkylation et glycuconjugaison.
- Élimination rénale lente.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

Aucune étude pertinente de cancérogénicité n'a été fournie pour l'hydroxychloroquine ou la chloroquine.

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

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

*Pelliculage:*

Opadry White (Hypromellose, Dioxyde de titane, Macrogol)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver en dessous de 30°C dans un endroit frais et sec. Garder à l'abri de la lumière. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. FABRICANT ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **KOPRAN LIMITED**

Village Savroli, Tal. Khalapur

Dist. Raigad – 410 202

INDIA

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

Sans objet.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Septembre 2019

---