

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroquenin, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg hydroksychlorochiny siarczanu (*Hydroxychloroquini sulphas*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane, okrągłe, o średnicy 9,5 mm, dwuwypukłe, o barwie białej, z wytłoczonym napisem „200” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Profilaktyka i leczenie malarii,
- Reumatoidalne zapalenie stawów,
- Zaburzenia dermatologiczne spowodowane lub zaostrzone przez światło słoneczne (fotodermatozy),
- Toczeń rumieniowaty: układowy i krążkowy.

Dzieci i młodzież:

- Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (w skojarzeniu z innymi terapiami),
- Toczeń rumieniowaty: układowy i krążkowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Malaria

Profilaktyka malarii

Dawkę należy podawać w tym samym dniu każdego tygodnia.

Profilaktykę należy rozpocząć na tydzień przed przybyciem na obszar, na którym występuje malaria i kontynuować przez 4 tygodnie po opuszczeniu tego obszaru.

Dorośli: 400 mg (2 tabletki) raz w tygodniu.

Leczenie malarii

Dorośli: początkowo 800 mg (4 tabletki), po upływie 6 godzin 400 mg (2 tabletki), a następnie 400 mg (2 tabletki) na dobę przez 2 dni, a przez 3 dni dla osób o masie ciała powyżej 60 kg.

Fotodermatozy

Dorośli: 200–400 mg (1–2 tabletki) na dobę, zaczynając 14 dni przed przewidywanym początkiem ekspozycji na światło.

Toczeń rumieniowaty krążkowy

Dorośli: początkowo 400–800 mg (2–4 tabletki) na dobę. Dawka podtrzymująca 200–400 mg (1–2 tabletki) na dobę.

Choroby tkanki łącznej

Dorośli: 200–400 mg (1–2 tabletki) na dobę.

Dzieci i młodzież

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, która nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg/dobę w oparciu o idealną masę ciała. Tabletki 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o idealnej masie ciała mniejszej niż 31 kg.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Nie należy pić soku grejfrutowego podczas przyjmowania leku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na hydroksychlorochinę, pochodne 4-aminochinoliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Łuszczyca.
- Retinopatia, makulopatia. Zmiany pola widzenia, niezależnie od pochodzenia.
- Neurogeny ubytek słuchu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących zapobiegania i leczenia malarii.

Okres leczenia nie powinien przekraczać 3 lat, chyba że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Malaria: Hydroksychlorochina nie jest skuteczna przeciwko opornym na chlorochinę szczepom *P. falciparum* i *P. vivax*, a także nie działa na pozaerytrocytowe formy *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*. Dlatego hydroksychlorochina nie może zapobiegać infekcjom spowodowanym przez te mikroorganizmy, gdy jest podawana profilaktycznie, ani zapobiegać nawrotom zakażeń wywołanych przez te mikroorganizmy.

Ze względu na ryzyko przedawkowania, dzieci o masie ciała <35 kg nie powinny być leczone tym produktem leczniczym.

Małe dzieci są szczególnie wrażliwe na zatrucie 4-aminochinolinami, dlatego należy ostrzec pacjentów, aby trzymali produkt leczniczy poza zasięgiem dzieci.

Należy poinformować pacjentów, aby w trakcie przyjmowania produktu leczniczego unikali bezpośredniego działania promieni słonecznych.

Kardiotoksyczność przewlekła

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Hydroquenin zgłaszano przypadki kardiomiopatii, prowadzącej do niewydolności serca, niekiedy zakończonej zgonem (patrz punkty 4.8 i 4.9). Zaleca się okresową obserwację kliniczną pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów kardiomiopatii. Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Hydroquenin wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy kardiomiopatii, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. W razie rozpoznania zaburzeń przewodzenia serca (blok odnogi pęczka Hisa i (lub) blok przedsionkowo-komorowy serca) oraz przerostu dwukomorowego, należy wziąć pod uwagę przewlekłą toksyczność (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność:

- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, a także u pacjentów przyjmujących leki,

które mogą wpływać na te czynności, może być konieczne zmniejszenie dawki. Nie można określić stałych wytycznych dotyczących takiego zmniejszenia dawki.

- w przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- w przypadku zaburzeń neurologicznych;
- w przypadku zaburzeń hematologicznych;
- w przypadku nadwrażliwości na chininę;
- w przypadku zaburzeń przewodzenia w sercu;
- w przypadku niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- w przypadku porfirii.

Nie należy stosować z preparatami zawierającymi sole złota lub fenylobutazonem ze względu na ryzyko zapalenia skóry wywołanego przez produkt leczniczy.

Hepatotoksyczność

Ciężkie przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, ang. drug-induced liver injury), obejmujące typ wątrobowokomórkowy, typ cholestatyczny, ostre zapalenie wątroby, typ mieszany wątrobowokomórkowy i (lub) cholestatyczny oraz piorunująca niewydolność wątroby (w tym przypadki śmiertelne) były zgłaszane podczas stosowania hydroksychlorochiny.

Czynniki ryzyka mogą obejmować istniejącą wcześniej chorobę wątroby lub czynniki predysponujące do niej takie jak: niedobór dekarboksylazy uroporfirynogenu lub jednoczesne stosowanie leków działających hepatotoksycznie.

Bezwzględne przeprowadzenie oceny klinicznej i wykonanie testów czynności wątrobowych powinno być wykonane u pacjentów, którzy zgłaszają objawy mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby.

W przypadku pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.8) lekarz powinni ocenić stosunek korzyści do ryzyka dla kontynuacji leczenia.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B.

Hipoglikemia

Wykazano, że hydroksychlorochina może wywołać ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, która może zagrażać życiu pacjentów leczonych lub nieleczonych lekami przeciwcukrzycowymi (patrz punkty 4.5 i 4.8). Pacjenci leczeni hydroksychlorochiną powinni zostać poinformowani o tym ryzyku oraz o przedmiotowych i podmiotowych objawach klinicznych związanych z hipoglikemią.

U pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi hipoglikemię podczas leczenia hydroksychlorochiną należy sprawdzić stężenie glukozy we krwi i w razie potrzeby zweryfikować leczenie.

Wydłużenie odstępu QT

Hydroksychlorochina może potencjalnie wydłużać odstęp QTc u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka. Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak np.:

- choroby serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
- zaburzenia proarytmiczne, np. bradykardia (<50 uderzeń/min)
- arytmia komorowa w wywiadzie
- niewyrównana hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia
- jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to powodować zwiększenie ryzyka arytmii komorowych.

Poziom wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć wraz ze wzrostem stężenia substancji czynnej. Dlatego nie należy przekraczać zalecanej dawki (patrz także punkty 4.5 i 4.9).

Retinopatia

Należy przeprowadzić dokładne badanie okulistyczne obu oczu, w tym badanie oftalmoskopowe w zakresie ostrości widzenia, centralnego pola widzenia i widzenia barw oraz dna oka przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia, a następnie co najmniej 1 raz w roku w trakcie leczenia.

Dzieci powinny być zawsze zbadane przez okulistę. Pacjenci z ostrością wzroku poniżej 0,8 oraz pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni zostać zbadani przez okulistę przed rozpoczęciem leczenia.

Regularne kontrole wzroku (co 3-6 miesięcy) należy wykonywać w następujących sytuacjach:

- dawka dobowa przekracza 6,5 mg/kg idealnej masy ciała (*lean body mass*). Stosowanie bezwzględnej masy ciała do ustalenia dawki może prowadzić do przedawkowania u pacjentów otyłych
- dawka skumulowana przekraczająca 200 g
- u pacjentów z niewydolnością nerek
- u osób starszych
- u pacjentów z pogorszoną ostrością widzenia.

Zgłaszano zwiększone ryzyko toksycznej retinopatii podczas długotrwałego leczenia hydroksychlorochiną w połączeniu z tamoksyfenu cytrynianem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i leków o znanym działaniu toksycznym na siatkówkę oka, np. tamoksyfenu.

W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia (ostrości i barw) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i uważnie obserwować pacjenta pod kątem ewentualnego pogorszenia. Zmiany siatkówki oka (i zaburzenia widzenia) mogą ulec pogorszeniu nawet po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Działanie toksyczne na siatkówkę zależy głównie od dawki. Ryzyko uszkodzenia siatkówki jest niewielkie przy dobowych dawkach nieprzekraczających 6,5 mg/kg masy ciała. Przekroczenie zalecanej dawki dobowej znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia toksycznego działania na siatkówkę. W przypadku wystąpienia retinopatii należy natychmiast przerwać leczenie.

Inne monitorowanie przy długotrwałym stosowaniu

W przypadku długotrwałego stosowania należy wykonywać regularne badania krwi, nieprawidłowość należy oceniać na wizycie kontrolnej pacjenta.

W przypadku wystąpienia nieprawidłowości, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.8).

W przypadku długotrwałego stosowania podczas każdej wizyty u lekarza należy sprawdzić czynność mięśni i odruchy ścięgnowe. W przypadku wystąpienia osłabienia należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.8).

Zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne

U niektórych pacjentów leczonych hydroksychlorochiną zgłaszano zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne (patrz punkt 4.8). Zaburzenia psychiczne, stanowiące działania niepożądane, zwykle występowały w ciągu miesiąca po rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną i występowały także u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono takich zaburzeń. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zgłosił się po pomoc medyczną, jeśli w trakcie leczenia wystąpią u niego objawy zaburzeń psychicznych.

Zaburzenia pozapiramidowe

Podczas leczenia hydroksychlorochiną mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.8).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)

W trakcie leczenia hydroksychlorochiną notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN). Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja skórna, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ te choroby mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o ciężkich reakcjach skórnych, należy natychmiast przerwać leczenie hydroksychlorochiną i rozważyć inne leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki wydłużające odstęp QT i (lub) mogące wywoływać arytmie serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksychlorochiny u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT, np. leki przeciwartmienne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowietrzne, niektóre leki przeciwinfekcyjne (przeciwbakteryjne, takie jak fluorochinolony, np.: moksyflokscyna, makrolidy, np. azytromycyna, przeciwretrowirusowe, takie jak sakwinawir, przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol, przeciwpasożytnicze takie jak pentamidyna), ze względu na zwiększone ryzyko arytmii komorowych (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Halofantryna nie należy stosować jednocześnie z hydroksychlorochiną.

Leki przeciwcukrzycowe

Ponieważ hydroksychlorochina może nasilać efekt leczenia hipoglikemicznego, konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych (patrz również punkt 4.4 „Hipoglikemia” i punkt 4.8).

Leki przeciw malarii

Stosowanie hydroksychlorochiny jednocześnie z lekami przeciwmalarycznymi, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy (np. z meflochiną), może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwpadaczkowe

Działanie leków przeciwpadaczkowych może być zmniejszone w przypadku równoczesnego stosowania z hydroksychlorochiną.

W miarę możliwości należy unikać równoczesnego stosowania produktów leczniczych o potencjale okuletoksycznym (patrz także punkt 4.4 „Retinopatia”) lub hemotoksycznym ze względu na potencjalne działanie addycyjne (patrz punkt 4.8).

Inne

Istnieje teoretyczne ryzyko zahamowania aktywności wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy podczas równoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z agalzydazą.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na hydroksychlorochinę

Leki zobojętniające kwas żołądkowy i kaolin

Jednoczesne stosowanie z zawierającymi magnez lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub kaolinem może spowodować zmniejszenie wchłaniania chlorochiny. W związku z tym, na podstawie ekstrapolacji, hydroksychlorochinę należy stosować co najmniej dwie godziny po przyjęciu leków zobojętniających kwas żołądkowy lub kaolinu.

Inhibitory lub induktory CYP

Jednoczesne stosowanie cymetydyny, słabego lub umiarkowanego inhibitora kilku substratów CYP, w tym CYP2C8 i CYP3A4, powodowało 2-krotne zwiększenie ekspozycji na chlorochinę. Na podstawie ekstrapolacji, z uwagi na podobieństwo budowy i szlaków eliminacji metabolicznej pomiędzy hydroksychlorochiną i chlorochiną, można spodziewać się podobnego efektu w przypadku hydroksychlorochiny. Zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie działań niepożądanych) w przypadku jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 i CYP3A4 (takich jak gemfibrozyl, kłopidogrel, rytonawir, itrakonazol, klarytromycyna, sok grejpfrutowy). Zaobserwowano brak skuteczności hydroksychlorochiny w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny – silnego induktora CYP2C8 i CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie działania) w przypadku jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP2C8

i CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Wpływ hydroksychlorochiny na inne produkty lecznicze

Substraty P-glikoproteiny

Nie oceniano hamującego wpływu hydroksychlorochiny na substraty P-gp. Obserwacje *in vitro* pokazują, że wszystkie inne badane aminochinoliny mają działanie hamujące na P-gp. W związku z tym istnieje możliwość zwiększenia stężenia substratów P-gp w przypadku jednoczesnego stosowania z hydroksychlorochiną.

Zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia cyklosporyny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i hydroksychlorochiny.

Zgłaszano zwiększone stężenie digoksyny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i hydroksychlorochiny. Zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie działań niepożądanych lub stężeń w osoczu) w przypadku jednoczesnego stosowania substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak digoksyna, cyklosporyna, dabigatran).

Substraty CYP2D6

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną i pojedynczą dawką metoprololu, substratu testowego CYP2D6, zaobserwowano dla metoprololu 1,7-krotny wzrost C_{max} i pola pod krzywą, co sugeruje, że hydroksychlorochina jest słabym inhibitorem CYP2D6. Zaleca się ostrożność (np. monitorowanie działań niepożądanych lub stężeń w osoczu) podczas równoczesnego stosowania substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak flekainid, propafenon).

Prazykwantel

W badaniu interakcji pojedynczej dawki stwierdzono, że chlorochina zmniejsza biodostępność prazykwantelu. Nie wiadomo, czy podobny efekt występuje w przypadku jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i prazykwantelu. Na podstawie ekstrapolacji, z uwagi na podobieństwo budowy i parametrów farmakokinetycznych pomiędzy hydroksychlorochiną i chlorochiną, można spodziewać się podobnego efektu w przypadku hydroksychlorochiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane populacyjne z badania kohortowego obejmującego 2045 ciąż narażonych na ekspozycję hydroksychlorochiną sugerują niewielki wzrost względnego ryzyka (RR, ang. Relative Risk) wrodzonych wad rozwojowych związanych z ekspozycją na hydroksychlorochiną w pierwszym trymestrze ciąży (n = 112 zdarzeń). Dla dawki dobowej ≥ 400 mg RR wynosił 1,33 (95% CI, 1,08 – 1,65). Dla dawki dobowej < 400 mg RR wynosił 0,95 (95% CI, 0,60 – 1,50).

Badania na zwierzętach z zastosowaniem chlorochiny, która jest strukturalnie powiązana z hydroksychlorochiną, wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużej ekspozycji matki (patrz punkt 5.3). U ludzi hydroksychlorochina przenika przez łożysko, a jej stężenie w osoczu płodu odpowiada stężeniu w osoczu matki.

Należy unikać stosowania siarczanu hydroksychlorochiny w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy w ocenie lekarza indywidualne potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Jeśli leczenie hydroksychlorochiną jest konieczne w czasie ciąży, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

W przypadku przedłużonego leczenia w okresie ciąży, profil bezpieczeństwa hydroksychlorochiny, w szczególności okulistyczne działania niepożądane, powinien być brany pod uwagę przy monitorowaniu dziecka.

Profilaktyka i leczenie malarii

Po analizie ryzyka/korzyści hydroksychlorochiną można stosować w profilaktyce i leczeniu malarii na wszystkich etapach ciąży, ponieważ samo zakażenie malarią powoduje uszkodzenie płodu.

Reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy

Należy unikać stosowania hydroksychlorochiny w czasie ciąży, chyba że lekarz oceni, iż indywidualne potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Jeśli leczenie hydroksychlorochiną jest konieczne w czasie ciąży, należy zastosować możliwie najniższą skuteczną dawkę.

W przypadku długotrwałego leczenia w czasie ciąży, podczas monitorowania dziecka należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa hydroksychlorochiny, zwłaszcza okulistyczne działania niepożądane.

Karmienie piersią

Hydroksychlorochina przenika do mleka kobiecego (mniej niż 2% dawki dla matki po dostosowaniu do masy ciała).

W przypadku stosowania w leczeniu malarii możliwe jest karmienie piersią. Chociaż hydroksychlorochina przenika w niewielkich ilościach do mleka matki, jej ilość w mleku matki jest niewystarczająca do ochrony dziecka przed malarią w profilaktyce malarii.

Konieczna jest oddzielna chemioprophylaktyka dla niemowlęcia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa dziecka karmionego piersią podczas długotrwałego leczenia hydroksychlorochiną są bardzo ograniczone. Lekarz powinien wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią w stosunku do potencjalnego ryzyka dla dziecka, uwzględniając wskazania i czas trwania leczenia.

Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące chlorochiny wykazały zmniejszenie płodności samców (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących wpływu hydroksychlorochiny na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań.

Hydroksychlorochina z powodu działań niepożądanych (zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie) może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w niewielkim lub umiarkowanym stopniu.

Jeśli powyższe działania niepożądane nie znikną samoistnie, może być konieczne tymczasowe zmniejszenie dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i są uszeregowane według częstości występowania. Kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego oparte są na następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują najczęściej i występują u 10–20% pacjentów. Działania niepożądane mogą ustąpić samoistnie lub po zmniejszeniu dawki i zwykle można im zapobiec za pomocą zalecanych kontroli.

Działania niepożądane są zwykle odwracalne, ale zaobserwowano nieodwracalne działania niepożądane (np. utrata słuchu, zmiany pola widzenia).

Wydaje się, że pacjenci z łuszczycą są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji skórnych.

| | |
|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość i niedokrwistość aplastyczna. |
| Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz |

| | |
|--|---|
| podstawie dostępnych danych) | oskrzeli. |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Jadłowstręt. Hipoglikemia. Hydroksychlorochina może nasilać porfirię. |
| Zaburzenia psychiczne Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Chwiejność emocjonalna. Nerwowość. Zachowania samobójcze, psychoza, depresja, omamy, niepokój, pobudzenie, splątanie, urojenia, mania i zaburzenia snu. |
| Zaburzenia układu nerwowego Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Ból głowy. Zawroty głowy. Skurcze, zaburzenia pozapiramidowe, takie jak dystonia, dyskineza, drżenie (patrz punkt 4.4). |
| Zaburzenia oka Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Niewyraźne widzenie spowodowane zaburzeniami akomodacji (zależne od dawki i odwracalne). Retinopatia ze zwiększoną pigmentacją i ubytkami pola widzenia. W swojej wczesnej postaci retinopatia jest zwykle odwracalna po natychmiastowym odstawieniu. Jeśli ulegnie rozwinięciu, może wystąpić ryzyko progresji, nawet po odstawieniu leku. U pacjentów ze zmianami w siatkówce początkowo brak objawów lub mroczki z pierścieniami paracentralnymi, pericentralnymi, przemijające mroczki i nieprawidłowe widzenie kolorów. Zmiany rogówki, takie jak zmętnienie rogówki i obrzęk rogówki; mogą być bezobjawowe lub mogą powodować zaburzenia, takie jak widzenie z poświatą, niewyraźne widzenie lub światłowstręt. Mogą być przemijające lub odwracalne po zakończeniu leczenia. Zgłaszano przypadki makulopatii i zwyrodnienia plamki żółtej, które mogą być nieodwracalne. |
| Zaburzenia ucha i błędnika Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) | Zawroty głowy, szumy uszne. Utrata słuchu (nieodwracalna). |

| | |
|--|--|
| <p>Zaburzenia serca Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)</p> | <p>Wydłużenie odstępu QT u pacjentów z grupy ryzyka, które może powodować arytmie (<i>torsade de pointes</i>, częstoskurcz komorowy), (patrz punkt 4.4) Kardiomiopatia, która może prowadzić do niewydolności serca, a w niektórych przypadkach zakończyć się zgonem (patrz punkty 4.4 i 4.9). Przewlekłe zatrucie należy rozważyć, jeśli wystąpią zaburzenia przewodzenia (blok odnogi pęczka Hisa/blok przedsionkowo-komorowy) lub przerost obu komór.</p> |
| <p>Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często ($\geq 1/10$)</p> <p>Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)</p> | <p>Nudności, ból brzucha.</p> <p>Biegunka, wymioty.</p> |
| <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbędnie często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)</p> <p>Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)</p> | <p>Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.</p> <p>Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI ang.), w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, zastoinowe uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane uszkodzenie wątrobowokomórkowo-cholestatyczne i piorunująca niewydolność wątroby.</p> |
| <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)</p> <p>Niezbędnie często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)</p> <p>Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)</p> | <p>Wysypka, świąd (występujący u około 40% pacjentów z toczniem rumieniowatym).</p> <p>Łysienie, zmiany pigmentacyjne skóry i błon śluzowych, rozjaśnienie włosów.</p> <p>Rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, złączające zapalenie skóry, zespół Sweeta i ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), patrz punkt 4.4. Należy odróżnić AGEP od łuszczycy, choć hydroksychlorochina może wywoływać napady łuszczycy. Stosowanie produktu może wiązać się z występowaniem gorączki i hiperleukocytozy. Pozytywny skutek przynosi zazwyczaj odstawienie hydroksychlorochiny.</p> |
| <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbędnie często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)</p> <p>Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)</p> | <p>Zaburzenia sensomotoryczne.</p> <p>Miopatia lub neuromiopatia z postępującym osłabieniem mięśni i zanikiem proksymalnych grup mięśniowych. Miopatia może być</p> |

| | |
|--|--|
| | odwracalna po odstawieniu hydroksychlorochiny, ale powrót do zdrowia może potrwać wiele miesięcy. Osłabione odruchy ścięgniste i nieprawidłowe przewodnictwo nerwowe. |
|--|--|

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczna dawka

Dorośli: ponad 20 mg chlorochiny/kg masy ciała.

Dzieci: ponad 10 mg chlorochiny/kg masy ciała.

Przedawkowanie 4-aminochinolin jest niebezpieczne, szczególnie u niemowląt. Przyjęcie 1-2 g substancji było śmiertelne.

Objawy

Przedawkowanie może spowodować wstrząs z zapaścią oddechową i krążeniową. Objawy mogą obejmować ból głowy, zaburzenia widzenia, zapaść sercowo-naczyniową, drgawki, hipokaliemię, zaburzenia rytmu i przewodzenia, w tym wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy i migotanie komór, poszerzenie zespołów QRS, bradyarytmie, rytm węzłowy, blok przedsionkowo-komorowy, a następnie nagle i potencjalnie śmiertelne zatrzymanie oddechu i akcji serca. Konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska, ponieważ objawy te mogą wystąpić wkrótce po przedawkowaniu.

Postępowanie

Bezwzględnie opróżnić żołądek, poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Węgiel aktywny w dawce co najmniej pięć razy większej niż przyjęta dawka substancji leczniczej może zatrzymać dalsze wchłanianie, jeśli zostanie wprowadzony do żołądka przez zgłębnik po płukaniu. Jeśli to możliwe, należy go podać nie później niż 30 minut po przedawkowaniu.

Zastosować leczenie objawowe. W przypadkach przedawkowania należy rozważyć pozajelitowe podanie diazepam, ponieważ wykazano, że może odwrócić kardi toksyczność powodowaną przez chlorochinę. W razie potrzeby należy rozpocząć wspomaganie oddychania i leczenie wstrząsowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwmalaryczne pochodne aminochinoliny, hydroksychlorochina, kod ATC: P01BA02

Hydroksychlorochina jest skuteczna w leczeniu i (lub) profilaktyce malarii wywołanej przez *P. vivax* i *P. ovale* lub *P. malariae* i jest wolno działającym środkiem przeciwzapalnym i (lub) przeciwrheumatycznym. Hydroksychlorochina (4-aminochinolina) jest lekiem przeciwmalarycznym, który łączy szybkie działanie schizontobójcze we krwi z pewną aktywnością gametocytobójczą.

Mechanizm działania

Hydroksychlorochina ma kilka działań farmakologicznych, które mogą przyczyniać się do ich efektu terapeutycznego. Należą do nich: interakcja z grupami sulfhydrylowymi, modulowanie aktywności enzymów (w tym fosfolipazy, reduktazy NADH-cytochromu C, cholinesterazy, proteaz i hydrolaz), wiązanie z DNA, stabilizacja błon lizosomalnych, hamowanie tworzenia prostaglandyn, hamowanie chemotaksji komórek wielojądrzastych i fagocytozy, możliwe zaburzenia wytwarzania interleukiny 1 przez monocyty i hamowanie uwalniania nadtlenu przez neutrofile. Jest prawdopodobne, że zarówno wpływ na malarię, jak i działanie przeciwrheumatyczne mogą wynikać ze stężenia preparatu i podwyższonego pH w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehłanianie

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu i krwi osiąga się po ok. 3 do 4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 79% (SD 12%).

Dystrybucja

Hydroksychlorochina ulega rozległej dystrybucji z powodu znacznej akumulacji w tkankach (5500 L na podstawie stężeń we krwi, 44 000 L na podstawie stężeń w osoczu) i wykazano, że gromadzi się w krwinkach, przy stosunku krwi do osocza wynoszącym 7,2. Około 50% hydroksychlorochiny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Hydroksychlorochina jest metabolizowana głównie do N-desetylohydroksychlorochiny i dwóch innych metabolitów, wraz z chlorochiną, desetylochlorochiną i bidesetylochlorochiną. Można ekstrapolować z chlorochiny, że hydroksychlorochina może być metabolizowana *in vitro* przez te same substraty CYP, co w przypadku chlorochiny, tj. CYP2C8 i CYP3A oraz w mniejszym stopniu CYP2D6.

W przypadku wielokrotnego stosowania doustnego 200 mg i 400 mg hydroksychlorochiny siarczanu raz na dobę u dorosłych pacjentów z toczniem lub reumatoidalnym zapaleniem stawów średnie stężenia w stanie stacjonarnym we krwi wynosiły odpowiednio 450-490 ng/mL i 870-970 ng/mL.

Badania farmakokinetyczne pojedynczej dawki wskazują, że stężenia we krwi w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Eliminacja

Hydroksychlorochina ma wielofazowy profil eliminacji z długim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 30 do 50 dni. Około 20-25% dawki hydroksychlorochiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność/rakotwórczość

Na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono genotoksycznego działania hydroksychlorochiny. Brak odpowiednich badań nieklinicznych dotyczących rakotwórczości hydroksychlorochiny.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Brak danych dotyczących wpływu hydroksychlorochiny na płodność.

Po 30 dniach doustnego leczenia chlorochiną w dawce 5 mg/dobę badanie przeprowadzone na samcach szczurów wykazało spadek poziomu testosteronu, masy jąder, najądrzy, pęcherzyków nasiennych i prostaty.

W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach wskaźnik płodności również zmniejszył się po 14 dniach dootrzewnowego leczenia chlorochiną w dawce 10 mg/kg/dobę.

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko. Istnieją ograniczone dane dotyczące teratogenności hydroksychlorochiny. Badania rozwoju przed- i pourodzeniowego na zwierzętach są niejednoznaczne.

Chlorochina ma działanie teratogenne u szczurów po podaniu w dawkach od 250 do 1500 mg/kg (jako odniesienie, dawka zalecana u ludzi wynosi 250 mg/dobę, co odpowiada dawce 4 mg/kg), wykazując śmiertelność płodów na poziomie 25% i wady rozwojowe u 45% płodów przy dawce 1000 mg/kg. Nie opisano grupy bez działania teratogenne.

Badania autoradiograficzne wykazały, że chlorochina gromadzi się w oczach i uszach w przypadku stosowania na początku lub pod koniec ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Krzemionka koloidalna bezwodna
Polisorbat 80
Skrobia kukurydziana suszona
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka o składzie:

- Hypromeloza, typ 2910, 15 cps
- Talk
- Tytanu dwutlenek E171
- Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
1 op. - 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
e-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27607

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 stycznia 2023 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO