

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxychloroquine Adamed, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg hydroksychlorochiny siarczanu (*Hydroxychloroquini sulfas*), co odpowiada 155 mg hydroksychlorochiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna
Każda tabletką zawiera 67,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Żółte, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 10,50 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Toczeń rumieniowaty krążkowy
- Fotodermatozy
- Zapobieganie i leczenie ostrych napadów niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* i *P. malariae*.

Dzieci i młodzież (>6 lat i masie ciała ≥31 kg)

- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w połączeniu z innymi metodami leczenia)
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Toczeń rumieniowaty krążkowy
- Zapobieganie i leczenie ostrych napadów niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* i *P. malariae*.

W wielu regionach stwierdza się obecność opornego na chlorochinę *P. falciparum* i coraz częściej opornego na chlorochinę *P. vivax*, co ogranicza przydatność hydroksychlorochiny na tych obszarach. Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych i lokalnych informacji dotyczących występowania oporności na leki przeciwmalaryczne (np. wytyczne WHO i wytyczne dotyczące zdrowia publicznego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Choroby reumatoidalne

Hydroksychlorochina działa w sposób skumulowany w organizmie pacjenta, i wymaga stosowania przez kilka tygodni w celu uzyskania efektów terapeutycznych w chorobach reumatoidalnych.

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

200 do 400 mg na dobę w pojedynczej dawce dobowej lub w 2 dawkach podzielonych.

Uwaga: ze względu na ryzyko toksyczności siatkówkowej większość pacjentów nie powinna otrzymywać dobowej dawki > 5 mg/kg/dobę przy rzeczywistej masie ciała lub 400 mg, w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa.

Dzieci i młodzież

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę 4 do 6,5 mg/kg/dobę w 1 do 2 dawkach podzielonych; maksymalna dawka dobową: 400 mg/dobę.

Uwaga: W celu ograniczenia ryzyka toksyczności siatkówkowej, dawkowanie nie powinno przekraczać 5 mg/kg/dobę.

Tabletka 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Fotodermatozy

Dorośli:

400 mg na dobę w pojedynczej dawce.

Leczenie należy prowadzić wyłącznie w okresach maksymalnej ekspozycji na światło.

Malaria

Profilaktyka malarii

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

Dorośli	Dzieci i młodzież
400 mg na tydzień tego samego dnia każdego tygodnia.	Tygodniowa dawka profilaktyczna wynosi 6,5 mg/kg mc., jednak nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych (400 mg), niezależnie od masy ciała dziecka.

Tabletka 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Leczenie ostrego napadu niepowikłanej malarii

Dorośli	Dzieci i młodzież
<p>Początkowa dawka wynosi 800 mg, a następnie po upływie od 6 do 8 godzin należy podać dawkę 400 mg, a następnie dawkę 400 mg na dobę przez dwa kolejne dni (łącznie 2 gramy hydroksychlorochiny siarczanu).</p> <p>W leczeniu napadu zakażenia <i>Plasmodium falciparum</i> i ostrego napadu zakażenia <i>Plasmodium vivax</i> do supresji wystarczająca jest pojedyncza dawka 800 mg.</p> <p>Podczas przepisywania leczenia należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne i lokalne informacje o występowaniu oporności na leki przeciwmalaryczne. Przykłady takich informacji obejmują wytyczne WHO i wytyczne dotyczące zdrowia publicznego.</p> <p>Leczenie zakażeń <i>Plasmodium malariae</i>, <i>P. vivax</i> i <i>P. ovale</i> powinno być zakończone leczeniem 8-aminochinoliną w celu</p>	<p>Dawka 13 mg/kg mc. hydroksychlorochiny siarczanu u dzieci jest porównywalna z dawką 800 mg u dorosłych, a dawka 6,5 mg/kg mc. hydroksychlorochiny siarczanu u dzieci jest porównywalna z dawką 400 mg u dorosłych.</p> <p>Całkowita dawka do 2 gramów jest podawana w ciągu trzech dni w następującym schemacie: Pierwsza dawka: 13 mg/kg mc. (maksymalnie 800 mg jednorazowo). Druga dawka: 6,5 mg/kg mc. (maksymalnie 400 mg) 6 godzin po podaniu pierwszej dawki. Trzecia dawka: 6,5 mg/kg mc. (maksymalnie 400 mg) 18 godzin po podaniu drugiej dawki. Czwarta dawka: 6,5 mg/kg mc. (maksymalnie 400 mg) 24 godziny po podaniu trzeciej dawki.</p>

wyeliminowania fazy pozaerytrocytowej cyklu plasmodium.	
---	--

Tabletka 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Każdą dawkę należy przyjmować po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne 4-aminochinoliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wcześniej istniejąca makulopatia oka
- Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
- Dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 31 kg (tabletki 200 mg nie są dostosowane do masy ciała < 31 kg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retinopatia

U pacjentów z chorobami reumatologicznymi lub dermatologicznymi leczonymi długotrwale dużymi dawkami hydroksychlorochiny może się rozwinąć retinopatia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tego powikłania należy uwzględnić poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności.

- U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hydroxycloquine Adamed. Następnie badania okulistyczne należy powtarzać nie rzadziej niż co 12 miesięcy.
- Toksyczny wpływ na siatkówkę jest w dużej mierze zależny od dawki. Ryzyko uszkodzenia siatkówki jest małe w przypadku dawek dobowych do 5 mg/kg mc. Przekroczenie zalecanej dawki gwałtownie zwiększa ryzyko toksycznego działania na siatkówkę.

Badanie powinno obejmować badanie ostrości widzenia i widzenie barw, dokładne badanie oftalmoskopowe, dokładne badanie dna oka oraz badanie centralnego pola widzenia z użyciem czerwonego punktu.

Badania należy powtarzać częściej i dostosować do pacjentów w następujących przypadkach:

- dawka dobową przekracza 5 mg/kg mc
- niewydolność nerek
- pogorszenie ostrości widzenia
- wiek powyżej 65 lat
- dawka skumulowana przekraczająca 200 g.

Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Hydroxycloquine Adamed u każdego pacjenta, u którego rozwinęły się zaburzenia widzenia barw, ubytek pola widzenia lub inne nieprawidłowości, których nie wyjaśniono trudnościami akomodacji oka (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być nadal objęci obserwacją, ponieważ zmiany w siatkówce i zaburzenia widzenia mogą postępować nawet po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z lekami o znanym działaniu indukującym toksyczny wpływ na siatkówkę, np. z tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia

Hydroksychlorochina może wywołać ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, która może zagrażać życiu u pacjentów leczonych lub nieleczonych lekami przeciwcukrzycowymi (patrz punkt 4.5). Pacjenci leczeni hydroksychlorochiną powinni zostać poinformowani o tym ryzyku oraz o przedmiotowych i podmiotowych objawach klinicznych związanych z hipoglikemią. Jeśli w czasie leczenia hydroksychlorochiną u pacjenta wystąpią objawy kliniczne świadczące o hipoglikemii, należy oznaczyć u niego stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zmienić leczenie.

Wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że hydroksychlorochina może wydłużać odstęp QTc u niektórych pacjentów. 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:

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- zaburzenia proarytmiczne, np. bradykardia (częstość rytmu serca < 50 uderzeń/min),
- epizody arytmii komorowej w wywiadzie,
- nieskorygowana hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia,
- i równoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to powodować zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, czasami ze skutkiem śmiertelnym.

Poziom wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć wraz ze wzrostem stężenia substancji czynnej.

Z tego względu nie należy przekraczać zalecanej dawki (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną pojawią się objawy zaburzeń rytmu serca, należy przerwać podawanie leku i wykonać u pacjenta badanie EKG.

Kardiomiopatia i (lub) przewlekła kardiotoksyczność

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną opisywano przypadki kardiomiopatii powodującej niewydolność serca, prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu (patrz punkty 4.8 i 4.9). Zaleca się okresową obserwację kliniczną pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów kardiomiopatii. Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy kardiomiopatii, należy przerwać podawanie leku. W przypadku rozpoznania zaburzeń przewodzenia serca (bloku odnogi pęczka Hisa i (lub) bloku przedsionkowo-komorowego) oraz przerostu obu komór należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem przewlekłej toksyczności (patrz punkt 4.8).

Inne badania kontrolne w trakcie długotrwałego leczenia

U pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy okresowo przeprowadzać badanie krwi (pełna morfologia krwi), a w razie pojawienia się nieprawidłowości, leczenie hydroksychlorochiną należy przerwać (patrz punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy okresowo przeprowadzać badania czynności mięśni szkieletowych i odruchów ścięgniastych. Jeśli wystąpi osłabienie, lek należy odstawić (patrz punkt 4.8).

Należy również zachować ostrożność, gdy leczenie jest stosowane u następujących sytuacjach:

- pacjenci z chorobą wątroby lub nerek oraz pacjenci przyjmujący leki o których wiadomo, że wpływają na te narządy. Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).
- pacjenci z ciężkimi chorobami przewodu pokarmowego, neurologicznymi lub chorobami krwi.
- pacjenci z nadwrażliwością na chininę, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, u pacjentów z porfirią skórną późną, która może ulec zaostrzeniu w wyniku leczenia hydroksychlorochiną, oraz u pacjentów z łuszczycą, ponieważ wydaje się, że hydroksychlorochina zwiększa ryzyko pojawienia się reakcji skórnych.

Ototoksyczność

Ototoksyczność spowodowana przez hydroksychlorochinę występuje bardzo rzadko, jednak może być nieodwracalna (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni poinformować

wszystkich pacjentów o ryzyku oraz rozważyć obserwację pacjentów z przypadkami zaburzeń przedsionka ucha wewnętrznego występującymi w wywiadzie lub obecnie.

Zaburzenia czynności szpiku kostnego

Chociaż ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego jest niskie, wskazane są okresowe badania morfologii krwi, ponieważ donoszono o anemii, niedokrwistości aplastycznej, agranulocytozie, zmniejszeniu liczby białych krwinek i trombocytopenii. Stosowanie produktu leczniczego Hydroxychloroquine Adamed należy przerwać, jeśli pojawią się nieprawidłowości w obrazie krwi (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia układu nerwowego

Hydroksychlorochina może obniżać próg drgawkowy i osłabiać działanie leczenia przeciwdrgawkowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia psychiczne

U niektórych pacjentów leczonych hydroksychlorochiną notowano zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne (patrz punkt 4.8). Zaburzenia psychiczne, stanowiące działania niepożądane występują zwykle w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną i były zgłaszane również u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń psychicznych w wywiadzie. Pacjentom należy poradzić, aby w przypadku wystąpienia objawów psychiatrycznych podczas leczenia niezwłocznie zasięgnęli porady lekarza.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W trakcie leczenia hydroksychlorochiną notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, 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 oddzielenie 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.

Malaria

Hydroksychlorochina nie jest skuteczna wobec opornych na chlorochinę szczepów *P. falciparum* i *P. vivax* i nie działa przeciwko postaciom pozaerytrocytowym *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*. Należy unikać długotrwałego stosowania u dzieci w ramach profilaktyki malarii.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania Hydroxychloroquine Adamed, zgłaszano przypadki ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby (ang. drug- induced liver injury, DILI) obejmujące typ wątrobowokomórkowy, typ cholestatyczny, ostre zapalenie wątroby, typ mieszany wątrobowokomórkowo i (lub) cholestatyczny oraz piorunująca niewydolność wątroby (w tym przypadki zakończone śmiercią). Czynniki ryzyka mogą obejmować istniejącą wcześniej chorobę wątroby lub czynniki predysponujące takie jak niedobór dekarboksylazy uroporfirynogenu czy jednoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. U pacjentów zgłaszających objawy mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę kliniczną i testy czynnościowe wątroby. W przypadku pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.8) lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji leczenia.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

Dzieci

Małe dzieci są szczególnie wrażliwe na toksyczne działania pochodnych 4-aminochinoliny. Z tego względu pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania produktu leczniczego Hydroksychloroquine Adamed w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją doniesienia, że pochodne 4-aminochinoliny, takie jak hydroksychlorochina, są farmakologicznie niezgodne z inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI).

Hydroksychlorochina może nasilać działanie leczenia hipoglikemizującego; konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub leku przeciwcukrzycowego.

Stosowanie innych leków o właściwościach hipoglikemizujących (np.: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (cytalopram, escitalopram), inhibitory MAO, androgeny, pegwisomant, protionamid, salicylany, zioła związane z hipoglikemią) razem z hydroksychlorochiną może spowodować nasilenie działania hipoglikemizującego hydroksychlorochiny.

Hydroksychlorochina może nasilać hiperglikemię lub hipoglikemię lub wydłużanie odstępu QTc powodowane przez leki przeciwbakteryjne z grupy fluorochinolonów, takie jak cyprofloksacyna, gemifloksacyna, moksyfloksacyna, lewofloksacyna, sparfloksacyna.

Leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca
Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, na przykład leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowietrzne i niektóre leki przeciwzakazne (np. makrolidy, w tym azytromycyna), ze względu na zwiększone ryzyko arytmii komorowej (patrz punkty 4.4 i 4.9). Nie należy stosować halofantryny równocześnie z hydroksychlorochiną.

Produkt złożony artemeter/lumefantryna nie powinien być stosowany z innymi lekami przeciwmalarycznymi, takimi jak hydroksychlorochina, chyba że nie ma innej możliwości leczenia. W terapii łączonej należy monitorować pacjentów pod kątem zwiększonej toksyczności obu leków, w tym wydłużenia odstępu QTc. Należy rozważyć modyfikację terapii.

Hydroksychlorochina może osłabiać działanie terapeutyczne agalazydazy alfa.

Leki przeciwmalaryczne mogą zwiększać stężenie leków przeciwpowietrznych (pochodnych fenotiazyny) w surowicy.

Zgłaszano, że hydroksychlorochiny siarczan zwiększa stężenie glikozydów nasercowych w osoczu. Należy ściśle monitorować stężenie digoksyny w surowicy u pacjentów otrzymujących obydwa leki równocześnie.

Równoczesne stosowanie leków przeciwmalarycznych z dapsonem (ogólnoustrojowo lub miejscowo) może zwiększać ryzyko reakcji hemolitycznych. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych/podmiotowych reakcji hemolitycznych podczas stosowania dapsonu razem z hydroksychlorochiną, szczególnie pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), reduktazy methemoglobiny lub hemoglobiny M. Należy rozważyć modyfikację terapii.

Hydroksychlorochina może zwiększać stężenie metoprololu w surowicy.

Równoczesne stosowanie tamoksyfenu i hydroksychlorochiny może zwiększać ryzyko toksyczności siatkówkowej (patrz punkt 4.4).

4-aminochinoliny mogą zmniejszać odpowiedź przeciwciał na szczepionkę przeciw wścieklicznie. Przy jednoczesnym stosowaniu hydroksychlorochiny nie zaleca się podskórnego podawania szczepionki przeciwko wścieklicznie. Odpowiedź po podaniu domięśniowym jest ogólnie uważana za wystarczającą.

Zgłaszano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu podczas równoczesnego podawania cyklosporyny i hydroksychlorochiny.

Hydroksychlorochina może osłabiać działanie terapeutyczne leku Remdesivir. Należy unikać równoczesnego stosowania.

Hydroksychlorochina może zwiększać wrażliwość na epizody padaczkowe. Równoczesne stosowanie hydroksychlorochiny z lekami przeciwmalarycznymi o znanym działaniu obniżającym próg drgawkowy (np. meflochina) może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Ryzyko wydłużenia odstępu QTc może także być zwiększone. Należy unikać równoczesnego stosowania i, w miarę możliwości, zachować odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin pomiędzy podaniem meflochiny a ostatnią dawką hydroksychlorochiny.

Działanie leków przeciwpadaczkowych może być zmniejszone w przypadku równoczesnego podawania z hydroksychlorochiną (patrz punkt 4.4).

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 (ang. relative risk, RR) 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 ma podobną strukturę wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy narażeniu matki na duże dawki (patrz punkt 5.3). U ludzi hydroksychlorochina przenika przez łożysko, a jej stężenie we krwi płodu jest zbliżone do stężenia we krwi matki.

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

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

Karmienie piersią

Hydroksychlorochina przenika do mleka ludzkiego.

Dostępne dane dotyczące niemowląt podczas długotrwałego stosowania są bardzo ograniczone. Lekarz przepisujący powinien wziąć pod uwagę możliwe ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem produktu leczniczego podczas karmienia piersią, biorąc pod uwagę wskazania i czas trwania leczenia.

W przypadku dawkowania raz w tygodniu, np. w profilaktyce malarii, ilość hydroksychlorochiny dostępna dla niemowlęcia jest znacznie zmniejszona, a prawdopodobieństwo kumulacji i działania toksycznego jest znacznie mniejsze. W przypadku stosowania w profilaktyce malarii hydroksychlorochina może być stosowana podczas karmienia piersią. Pomimo, że nie uważa się za szkodliwe karmienie piersią podczas leczenia w ramach profilaktyki malarii, to jednak ilość leku, która przenika do mleka, jest niewystarczająca do zapewnienia działania profilaktycznego u dziecka.

Płodność

Brak dostępnych informacji na temat wpływu hydroksychlorochiny na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksychlorochina może obniżyć akomodację oczu i może powodować niewyraźne widzenie. Dodatkowo może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Z tego powodu hydroksychlorochina może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją dotyczącą częstości występowania. Kategorie częstości występowania w przypadku każdej reakcji niepożądanej przedstawiono zgodnie z poniższą konwencją:

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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Mielosupresja		Niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytoza, leukopenia, małopłytkowość, przyspieszenie wystąpienia lub zaostrzenie porfirii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt				Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne					Zawroty głowy, nerwowość, chwiejność emocjonalna, zachowania samobójcze, psychoza, depresja, omamy, niepokój, pobudzenie, splątanie, urojenia, mania i zaburzenia snu.
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki		Zaburzenia emocjonalne, bóle głowy, zaburzenia pozapiramidowe np. dystonia, dyskineza, drgawki (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka			Retinopatia ze zmianami postrzegania barw i wpływem na pole widzenia ¹		Pacjenci ze zmianami w siatkówce mogą początkowo być bezobjawowi lub mogą widzieć mroczki z pierścieniami typu przyśrodkowego, okołosrodkowego, mroczki skroniowe i mogą nieprawidłowo widzieć barwy. Zmiany rogówki, w tym obrzęk i zmętnienie ² . Niewyraźne widzenie w związku z zaburzeniami akomodacji ³
Zaburzenia ucha i błędnika				Utrata słuchu (nieodwracalna)	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i szumy uszne
Zaburzenia serca			Kardiomiopatia, która może powodować niewydolność krążenia, w kilku przypadkach zakończoną zgonem. Odchylenia załamka T w EKG.		Zaburzenia przewodzenia i blok odnogi pęczka Hisa i (lub) blok przedsionkowokomorowy (patrz punkt 4.4) Przerost obu komór (patrz punkt 4.4) Wydłużenie odstępu QT u pacjentów z grupy ryzyka, które może prowadzić do arytmii (<i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy) (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, biegunka, ból brzucha ⁴	Wymioty ⁴		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, polekowe uszkodzenie wątroby (DILI), w tym typ wątrobowokomórkowy, typ cholestatyczny, typ mieszany wątrobowokomórkowo i (lub) cholestatyczny, piorunująca niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka			Świąd, zmiany pigmentacyjne skóry i błon śluzowych, rozjaśnienie włosów i łysienie ⁴ Reakcje skórne podobne do liszaju płaskiego, nadwrażliwość na światło, złuszczające zapalenie skóry, łuszczyca. Rumień wielopostaciowy, zespół Sweeta i ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (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.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Miopatia ⁵ , neuromiopia prowadząca do postępującego osłabienia i zaniku grup mięśni proksymalnych. Można zaobserwować związane z tym łagodne zmiany czuciowe, zahamowanie odruchów ścięgnistych i zaburzenia przewodnictwa nerwowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i skurcz oskrzeli.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Podczas długotrwałej terapii strukturalnie pokrewnym fosforanem chlorochiny wystąpiła odwracalna fosfolipidoza (zwiększone gromadzenie się wewnątrzko mórkowych fosfolipidów), w tym fosfolipidoza nerkowa. W takim przypadku zaburzenia czynności nerek mogą być nasilone.	
-----------------------------------	--	--	--	---	--

¹ We wczesnej postaci jest odwracalne po odstawieniu hydroksychlorochiny. Jednak jeśli pozwoli się na rozwinięcie, może wystąpić ryzyko progresji, nawet po odstawieniu leku.

² Zmiany są bezobjawowe lub mogą powodować zaburzenia, takie jak halo, niewyraźne widzenie lub światłowstręt. Mogą być przemijające i ustępują po odstawieniu leczenia.

³ Działanie jest zależne od dawki i odwracalne.

⁴ Objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia.

⁵ Działanie może być odwracalne, jeśli leczenie zostanie przerwane, jednak powrót do zdrowia może potrwać wiele miesięcy.

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> .

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie pochodnych 4-aminochinolin jest szczególnie niebezpieczne u niemowląt. Nawet niewielkie dawki, wynoszące 1–2 g, okazywały się śmiertelne.

Objawy

Objawami przedawkowania mogą być: bóle głowy, zaburzenia widzenia, zapaść sercowo-naczyniowa, drgawki, hipokaliemia, zaburzenia rytmu i przewodzenia, w tym wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy i migotanie komór, a następnie nagłe i potencjalnie śmiertelne zatrzymanie oddechu i zatrzymanie akcji serca. Konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska, ponieważ działania te mogą pojawić się wkrótce po przedawkowaniu.

Przy poważnym zatruciu może wystąpić kompleks QRS o zwiększonej szerokości, bradyarytmie, rytm węzłowy, wydłużenie odstępu QT, blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz komorowy, *torsade de pointes*, migotanie komór.

Postępowanie

Jeśli od przyjęcia nie upłynęła godzina, żołądek należy natychmiast opróżnić, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Węgiel aktywowany w dawce co najmniej pięciokrotnie przekraczającej przyjętą dawkę może hamować dalsze wchłanianie, jeśli zostanie wprowadzony do żołądka przez zgłębnik, po płukaniu i w ciągu 30 minut od przyjęcia.

W przypadkach przedawkowania należy rozważyć pozajelitowe podanie diazepam; wykazano, że jest on korzystny w odwracaniu kardiotoksyczności powodowanej przez chlorochinę.

Konieczne może być zapewnienie wspomagania oddychania i rozważenie potrzeby intubacji lub tracheotomii. Wstrząs należy leczyć przez podanie płynu (w razie potrzeby za pomocą preparatów zwiększających objętość osocza) z centralnym monitorowaniem ciśnienia żylnego. W ciężkich przypadkach należy rozważyć podanie dopaminy.

Pacjent, który przeżył ostrą fazę i nie ma objawów, powinien być objęty ścisłą obserwacją przez co najmniej 6 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwmalaryczne, pochodne aminochinoliny
Kod ATC: P01BA02

Leki przeciwmalaryczne, takie jak chlorochina i hydroksychlorochina, mają szereg działań farmakologicznych, które mogą uczestniczyć w ich działaniu terapeutycznym w leczeniu choroby reumatycznej, jednak rola każdego z nich nie jest znana. Należą do nich interakcja z grupami sulfydrylowymi, zakłócanie aktywności enzymów (w tym fosfolipazy, reduktazy NADH-cytochromu C, cholinesterazy, proteazy i hydrolazy), wiązanie z DNA, stabilizacja błon lizosomalnych, hamowanie tworzenia prostaglandyn, hamowanie chemotaksji komórek wielojądrzastych z fagocytozą, możliwe zakłócanie wytwarzania interleukiny 1 z monocytów i hamowanie uwalniania nadtlenu przez neutrofile. Stężenie w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych i wzrost pH w tych pęcherzykach może być przyczyną działania przeciwpierwotniakowego i przeciwreumatycznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Hydroksychlorochina jest szybko wchłaniana (biodostępność 70 – 80%) po podaniu doustnym, głównie w górnym odcinku jelita z okresem półtrwania wchłaniania wynoszącym $4 \pm 1,3$ godziny. Maksymalne stężenia obserwowano od 2 do 41,5 h po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia leku w osoczu i krwi po podaniu doustnym wynosiły odpowiednio 34 - 79 ng/ml i 188-427 ng/ml. Maksymalne poziomy odnotowano średnio 4 godziny (zakres 2–6) po spożyciu.

Brak wpływu pokarmu na stopień wchłaniania.

W analizie z udziałem zdrowych ochotników AUC_{inf} i C_{max} hydroksychlorochiny wynosiły odpowiednio $102,3 \pm 60,8$ nmol*h/ml i $1,22 \pm 0,40$ nmol*h /ml. Stwierdzono, że stężenie enancjomeru hydroksychlorochiny (-)-(R) we krwi jest wyższe niż stężenie enancjomeru (+)-(S). Stężenia leku w osoczu są średnio od 7 do 8 razy niższe niż we krwi.

Dystrybucja

Około 30-40% hydroksychlorochiny wiąże się z białkami osocza, zarówno z albuminą, jak i z glikoproteiną alfa₁. Wiązanie hydroksychlorochiny u ludzi jest enancjoselektywne, przy czym (+)-(S) enancjomer jest silniej związany z białkami osocza niż (-)-(R) enancjomer. Jednak u pacjentów z

zapaleniem stawów oba enancjomery hydroksychlorochiny mają wyższy stopień wiązania z białkami osocza niż u osób zdrowych.

Objętość dystrybucji hydroksychlorochiny jest bardzo duża i wynosi średnio 5500 ± 2200 l, obliczone na podstawie danych z krwi i $43\ 000 \pm 21\ 000$ l, obliczone na podstawie danych z osocza. Na podstawie końcowej fazy eliminacji podzielonej przez biodostępność hydroksychlorochiny obliczono, że wynosi ona 2851 ± 2147 l.

Dystrybucja zachodzi w całym organizmie, akumulacja zachodzi w komórkach krwi i tkankach, takich jak wątroba, nerki i oczy.

Metabolizm

Hydroksychlorochina jest metabolizowana przez enzym 2D6 (CYP2D6) cytochromu wątrobowego P450 do trzech aktywnych metabolitów: dezetylochlorochiny (DCQ), dezetylohydroksychlorochiny i bisdesetylohydroksychlorochiny (BDCQ). W analizie niekompartmentowej z udziałem sześciu zdrowych ochotników AUC_{inf} i C_{max} wynosiły odpowiednio $37,7 \pm 16,9$ nmol*h/ml i $0,06 \pm 0,03$ nmol/ml dla DCQ; i odpowiednio $53,6 \pm 44,5$ nmol*h/ml i $0,36 \pm 0,64$ nmol/ml dla BDCQ.

Eliminacja

Wydalanie przebiega powoli, końcowy okres półtrwania leku w fazie eliminacji wynosi 50 dni w krwi pełnej i 32 dni w osoczu. Okresy półtrwania metabolitów obliczone po podaniu doustnym są dłuższe niż okres półtrwania leku macierzystego.

Hydroksychlorochina jest eliminowana głównie za pośrednictwem nerek, od 23 do 25% w postaci niezmienionej, a także za pośrednictwem żółci.

Obliczona miara klirensu podzielona przez miarę biodostępności (CL/F) wynosiła $12,0 \pm 6,8$ l/h.

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko oraz prawdopodobnie przenika do mleka matki w postaci chlorochiny.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i wątroby

Wyższa aktywność tocznia u pacjentów z dysfunkcją nerek jest związana z niższymi poziomami hydroksychlorochiny. Zaobserwowano istotny związek zaburzonej czynności nerek z wysokim stężeniem hydroksychlorochiny we krwi. Niewydolność nerek może nasilać toksyczne działanie na siatkówkę i kardiotoxyczość. Konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4). Hydroksychlorochina nie podlega dializie.

Ciąża

Zaobserwowano, że ciąża powoduje istotne zmiany fizjologiczne, które mogą zmieniać stężenie hydroksychlorochiny i prowadzić do niepowodzenia terapeutycznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma przedklinicznych danych o bezpieczeństwie istotnych dla lekarza przepisującego, które są dodatkowe w stosunku do danych już zawartych w innych sekcjach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Powidon K25

Krospowidon typ A

Magnezu stearynian

Otoczka AquaPolish P yellow 024.138 o składzie:

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27334

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO