

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxychloroquine sulfate Accord, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:
Hydroksychlorochiny siarczan 200 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 35,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze białym lub białawym, w kształcie orzeszka arachidowego, z wytłoczonym napisem „H11” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o przybliżonym wymiarze $12,80 \pm 0,05$ mm \times $6,10 \pm 0,05$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Hydroxychloroquine sulfate Accord tabletki jest zalecany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego krążkowego i układowego oraz fotodermatoz.

Produkt ten jest również wskazany do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu i leczeniu niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* oraz wrażliwe na chlorochinę *P. falciparum*.

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

Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (w połączeniu z innymi metodami leczenia), tocznia rumieniowatego krążkowego i układowego.

Wskazany również w zapobieganiu i leczeniu niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę *P. falciparum*.

Na wielu obszarach występują oporne na chlorochinę *P. falciparum* i *P. vivax* o stale narastającej oporności na chlorochinę, co ogranicza przydatność hydroksychlorochiny na tych terenach. Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych i lokalnych informacji o występowaniu oporności na leki przeciwmalaryczne (np. dyrektywy WHO i dyrektywy dotyczące zdrowia publicznego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Hydroksychlorochina działa w sposób skumulowany i wymaga kilku tygodni, aby uzyskać efekt terapeutyczny w chorobach reumatoidalnych, natomiast niewielkie działania niepożądane mogą wystąpić stosunkowo wcześniej.

W przypadku chorób reumatycznych leczenie tym produktem leczniczym należy przerwać, jeśli nie nastąpi poprawa do 6 miesięcy jego stosowania.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Dawka początkowa: 400 mg (2 tabletki) na dobę w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych.

Leczenie należy kontynuować przez 6 do 8 tygodni przed oceną wyniku leczenia. Przy dobrej odpowiedzi, dobową dawkę można zmniejszyć po trzech miesiącach.

Dawka podtrzymująca: 200 mg (1 tabletki) na dobę, a później ewentualnie 200 mg (1 tabletki) co drugi dzień.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dzieci i młodzież

Należy zastosować minimalną skuteczną dawkę i nie powinna ona przekraczać 6,5 mg/kg mc./dobę w oparciu o idealną masę ciała (ang. ideal body weight, IBW), i nie należy przekraczać 400 mg/dobę. Tabletki 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o IBW, mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Toczeń rumieniowaty krążkowy i układowy

Dorośli

Dawka początkowa: 400 mg (2 tabletki, w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych) do 600 mg (3 tabletki, w pojedynczej dawce lub w dwóch, albo trzech dawkach podzielonych) na dobę (w razie potrzeby przez kilka tygodni). Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg mc./dobę.

Dawka podtrzymująca: 200 mg (1 tabletki) do 400 mg (2 tabletki) na dobę w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Należy zastosować minimalną skuteczną dawkę, która nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg mc./dobę w oparciu o idealną masę ciała i nie należy przekraczać 400 mg/dobę. Tabletki 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o IBW mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Fotodermatozy

Dorośli

Zwykle wystarcza 400 mg (2 tabletki) na dobę w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych.

Leczenie należy stosować tylko w okresach maksymalnej ekspozycji na światło.

Malaria

Profilaktyka malarii

Profilaktyka powinna rozpocząć się na tydzień przed przybyciem na obszar dotknięty malarią i trwać przez cztery tygodnie po wyjeździe z tego obszaru.

Dorośli

400 mg (2 tabletki) na tydzień, tego samego dnia każdego tygodnia.

Dzieci

Tygodniowa dawka profilaktyczna wynosi 6,5 mg na kg masy ciała, ale nie może przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych, niezależnie od masy ciała. Tabletki 200 mg nie jest zatem odpowiednia do stosowania u dzieci o idealnej masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Leczenie niepowikłanej malarii

Dorośli

Początkowa dawka 800 mg, po upływie 6 do 8 godzin dawka 400 mg, a następnie po 400 mg na dobę przez dwa kolejne dni [łącznie 2 gramy (10 tabletek) hydroksychlorochiny siarczanu].

W leczeniu napadu zarażenia *Plasmodium falciparum* i ostrego napadu zarażenia *Plasmodium vivax*: do stłumienia infekcji wystarczy pojedyncza dawka 800 mg.

Przy zlecaniu leczenia należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne i lokalne informacje dotyczące występowania oporności na leki przeciwmalaryczne, w tym wytyczne WHO i wytyczne dotyczące zdrowia publicznego.

Leczenie zarażenia *Plasmodium vivax* i *P. ovale* powinno być zakończone podaniem 8-aminochinoliny w celu wyeliminowania zarodków będących w pozaerytrocytarnej fazie cyklu rozwojowego.

Dzieci

Dawka 13 mg/kg mc. hydroksychlorochiny siarczanu u dzieci jest porównywalna do 800 mg u dorosłych, a dawka 6,5 mg/kg mc. hydroksychlorochiny siarczanu u dzieci jest porównywalna do 400 mg u dorosłych.

Całkowitą dawkę do 2 gramów podaje się w ciągu trzech dni, w następujący sposób:

- Pierwsza dawka: 13 mg/kg mc.(maksymalnie 800 mg jednorazowo).
- Druga dawka: 6,5 mg/kg mc. (maksymalnie 400 mg) 6 godzin po pierwszej dawce.
- Trzecia dawka: 6,5 mg/kg mc.(maksymalnie 400 mg) 18 godzin po drugiej dawce.
- Czwarta dawka: 6,5 mg/kg mc.(maksymalnie 400 mg) 24 godziny po trzeciej dawce.

Szczególna populacja

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Każdą dawkę należy przyjmować z posiłkiem lub szklanką mleka.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, związki 4-aminochinolinowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- miastenia
- wcześniej istniejąca makulopatia oka
- barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
- wiek poniżej 6 lat (tabletki 200 mg nie są dostosowane do podawania u pacjentów o masie ciała poniżej 31 kg) (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne

U niektórych pacjentów leczonych hydroksychlorochiną notowano zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne (patrz punkt 4.8). Zaburzenia psychiczne, stanowiące działanie niepożądane, zwykle występowały w ciągu miesiąca po rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną — 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.

Retinopatia

- Wszyscy pacjenci powinni przejść badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hydroxychloroquine sulfate Accord. Następnie badania okulistyczne muszą być powtarzane przynajmniej co 6 miesięcy.

- Toksyczny wpływ na siatkówkę jest w dużej mierze zależny od dawki. Ryzyko uszkodzenia siatkówki jest niewielkie przy dobowych dawkach do 6,5 mg/kg masy ciała. Przekroczenie zalecanej dawki gwałtownie zwiększa ryzyko toksycznego działania na siatkówkę.

Badanie powinno obejmować sprawdzenie ostrości wzroku i widzenia barwnego, staranną oftalmoskopię, fundoskopię i badanie centralnego pola widzenia (z czerwonym celem).

Badanie to powinno odbywać się częściej i być dostosowane do pacjenta w następujących sytuacjach:

- dawka dobowa przekracza 6,5 mg/kg beztłuszczowej masy ciała. Stosowanie całkowitej masy ciała jako wskazówki dotyczącej dawkowania może spowodować przedawkowanie u osób otyłych.
- niewydolność nerek
- zmniejszenie ostrości wzroku
- wiek powyżej 65 lat
- dawka skumulowana powyżej 200 g.

Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Hydroxychloroquine sulfate Accord u każdego pacjenta, u którego wystąpią zaburzenia pigmentacyjne, ubytki pola widzenia lub inne nieprawidłowości, których nie można wyjaśnić trudnościami z akomodacją (patrz także punkt 4.8). Pacjentów należy nadal obserwować, ponieważ zmiany siatkówki i zaburzenia widzenia mogą postępować nawet po zakończeniu leczenia (patrz także punkt 4.8).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z lekami o działaniu toksycznym na siatkówkę, takimi jak tamoksyfen.

Hipoglikemia

Wykazano, że hydroksychlorochina powoduje ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, co może zagrażać życiu pacjentów stosujących lub niestosujących leki przeciwcukrzycowe. Należy ostrzec pacjentów leczonych hydroksychlorochiną o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i związanych z nią objawów klinicznych. U pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi hipoglikemię podczas leczenia hydroksychlorochiną, należy sprawdzić stężenie glukozy we krwi i w razie potrzeby zweryfikować leczenie.

Zaburzenia pozapiramidowe

Podczas stosowania hydroksychlorochiny mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że hydroksychlorochina może wydłużać odstęp QTc u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka.

Chlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- stany proarytmiczne, np. bradykardia (<50 uderzeń/min),
- komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie,
- niewyrównana hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia,
- oraz podczas jednoczesnego podawania z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca.

Wielkość wydłużenia odstępu QT może wzrosnąć wraz ze wzrostem stężenia substancji czynnej, dlatego nie należy przekraczać zalecanej dawki (patrz także punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią objawy zaburzeń rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

Przewlekła kardiotoksyczność

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną zgłaszano przypadki kardiomiopatii prowadzącej do niewydolności serca, niekiedy zakończonej zgonem (patrz punkty 4.8 i 4.9). Zaleca się monitorowanie kliniczne objawów przedmiotowych i podmiotowych kardiomiopatii. Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią objawy kardiomiopatii, leczenie należy przerwać.

W razie rozpoznania zaburzeń przewodzenia (blok odnogi pęczka Hisa/blok przedsionkowo-komorowy serca) oraz przerostu dwukomorowego, należy wziąć pod uwagę przewlekłą toksyczność (patrz punkt 4.8).

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 osutką 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.

Inne monitorowanie przy długotrwałym stosowaniu

Podczas długotrwałego leczenia dawka dobową musi być utrzymywana na jak najniższym poziomie. Górna granica wynosi 400 mg/dobę/rok, co odpowiada 6 mg/kg mc.

Produkt leczniczy Hydroksychloroquine sulfate Accord należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą spowodować niepożądane reakcje dotyczące oczu lub skóry. Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy jest stosowany w następujących przypadkach:

- u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek oraz u osób przyjmujących leki, o których wiadomo, że wpływają na te narządy. Dawkowanie należy odpowiednio dostosować.
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami przewodzenia pokarmowego, układu nerwowego i krwi.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na chininę, u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, u chorych z porfirią skórną późną, którą hydroksychlorochina może zaostrzyć, oraz u pacjentów z łuszczycą, ponieważ wydaje się, że ten produkt leczniczy zwiększa ryzyko reakcji skórnych.

Inne monitorowanie przy długotrwałym stosowaniu

Pacjenci długotrwałe leczeni powinni być okresowo poddawani badaniom krwi (pełna morfologia krwi), a jeśli wystąpią nieprawidłowości, należy przerwać leczenie hydroksychlorochiną (patrz punkt 4.8).

Podczas długotrwałego leczenia wszyscy pacjenci powinni poddawać się okresowym badaniom czynności mięśni szkieletowych i odruchów ze ścięgien. W razie ich osłabienia, produkt leczniczy należy odstawić (patrz punkt 4.8).

Ototoksyczność

Ototoksyczność związana ze stosowaniem hydroksychlorochiny występuje bardzo rzadko, ale może być nieodwracalna (patrz punkt 4.8). Na początku leczenia lekarze powinni poinformować wszystkich pacjentów o takim ryzyku i rozważyć monitorowanie chorych z wcześniejszymi lub współistniejącymi przyczynami zaburzeń narządu słuchu i równowagi.

Malaria

Hydroksychlorochina nie jest skuteczna przeciwko opornym na chlorochinę szczepom *P. falciparum* i *P. vivax*, a także nie działa na pozaerytrocytarne formy *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*.

Należy unikać długotrwałego stosowania w profilaktyce malarii u dzieci.

Hepatotoksyczność

Notowano ciężkie przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (*ang. drug-induced liver injury, DILI*), w tym uszkodzenia komórek wątroby, cholestazy uszkodzenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, mieszanego uszkodzenia komórek wątroby i cholestazy oraz piorunującej niewydolności wątroby (w tym przypadków śmiertelnych) w trakcie leczenia lekiem Hydroxychloroquine sulfate Accord.

Czynnikami ryzyka mogą być występujące wcześniej choroby wątroby lub stany predysponujące, takie jak niedobór dekarboksylazy uroporfirynogenu lub jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych.

U pacjentów zgłaszających objawy, które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę kliniczną i pomiary parametrów czynności wątroby. W przypadku pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.8) lekarze powinni ocenić stosunek korzyści do ryzyka 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.

Dzieci

Małe dzieci są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie pochodnych 4-aminochinoliny. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby przechowywali produkt leczniczy Hydroxychloroquine sulfate Accord w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją przesłanki, że pochodne 4-aminochinoliny, takie jak hydroksychlorochina, są farmakologicznie niezgodne z inhibitorami monoaminooksydazy.

Zgłaszano, że hydroksychlorochiny siarczan zwiększa stężenie digoksyny w osoczu. Stężenie digoksyny w surowicy powinno być ściśle monitorowane u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT/mogą powodować arytmie serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksychlorochiny u pacjentów otrzymujących leki wydłużające odstęp QT, np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i niektóre leki przeciwinfekcyjne (leki przeciwbakteryjne, takie jak fluorochinolony, np. moksyflokscyna, makrolidy, np. azytromycyna, leki przeciwretrowirusowe, takie jak sakwinawir, leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol, leki przeciw pasożytnicze, takie jak pentamidyna), ze względu na zwiększone ryzyko arytmii komorowych (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9). Halofantryny nie należy podawać z hydroksychlorochiną.

Podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny i hydroksychlorochiny odnotowano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu.

Hydroksychlorochina może zwiększać podatność na wystąpienie napadów drgawek. Podawanie hydroksychlorochiny ze środkami przeciwmalarycznymi, o których wiadomo, że obniżają próg drgawkowy (np. meflochina), może zwiększać ryzyko drgawek (patrz punkt 4.8).

Działanie leków przeciwpadaczkowych może być zaburzone, jeśli podaje się je razem z hydroksychlorochiną.

Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami o potencjalnym działaniu toksycznym na narząd wzroku lub hemotoksycznym ze względu na potencjalne działanie addytywne (patrz także punkt 4.4 i 4.8).

Istnieje teoretyczne ryzyko zahamowania wewnątrzkomórkowej aktywności α -galaktozydazy podczas jednoczesnego podawania hydroksychlorochiny z agalzydazą.

Pomimo braku szczegółowych doniesień, hydroksychlorochiny siarczan może również podlegać kilku znanym interakcjom chlorochiny. Należą do nich: antagonizm działania neostygminy i pirydostygminy, a także zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał na pierwotną immunizację śródskórną szczepionką przeciw wścieklicznie pochodzącą z ludzkich komórek diploidalnych. Zarówno pochodne chlorochiny, jak i antybiotyki aminoglikozydowe mogą wpływać na połączenie nerwowo-mięśniowe; nie można wykluczyć potencjalnego efektu addytywnego.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na hydroksychlorochinę:

Leki zobojętniające sok żołądkowy i kaolin

Jednoczesne stosowanie z lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez lub z kaolinem może powodować zmniejszenie wchłaniania chlorochiny. Zgodnie z ekstrapolacją, hydroksychlorochinę należy zatem podawać w odstępie co najmniej dwóch godzin od podania leków zobojętniających lub kaolinu.

Inhibitory lub induktory CYP

Hydroksychlorochina jest metabolizowana *in vitro* głównie przez CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, bez większego udziału pojedynczego CYP. Jednoczesne stosowanie cymetydyny, inhibitora CYP-pan, powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na chlorochinę. Ze względu na brak badań interakcji leków *in vivo*, zaleca się ostrożność (np. monitorowanie pod kątem działań niepożądanych) podczas jednoczesnego stosowania cymetydyny lub silnych inhibitorów CYP2C8 i (lub) CYP3A4 lub CYP2D6 (np. gemfibrozyl, kłopidogrel, rytonawir, itrakonazol, klarytromycyna, sok grejpfrutowy, fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna).

Stwierdzono brak skuteczności hydroksychlorochiny podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny, silnego induktora CYP2C8 i CYP3A4. Zaleca się ostrożność (np. monitorowanie skuteczności) podczas jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP2C8 i (lub) CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Hydroksychlorochina nie ma potencjału hamowania CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 *in vitro*. Hydroksychlorochina hamuje CYP2D6 i CYP3A4 *in vitro*. Badanie interakcji wykazało, że hydroksychlorochina jest łagodnym inhibitorem CYP2D6.

W warunkach *in vitro*, hydroksychlorochina nie ma znaczącego potencjału indukowania CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Hydroksychlorochina nie hamowała znacząco głównych transporterów BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3 *in vitro*. Hydroksychlorochina hamowała P-gp w wysokich stężeniach (patrz punkt 4.5). W warunkach *in vitro*, hydroksychlorochina może hamować transportery OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Wpływ hydroksychlorochiny na inne produkty lecznicze:

Substraty glikoproteiny P

Hydroksychlorochina hamuje P-gp *in vitro* w wysokich stężeniach. W związku z tym istnieje możliwość zwiększenia stężenia substratów P-gp podczas jednoczesnego podawania hydroksychlorochiny. Podczas jednoczesnego podawania digoksyny i hydroksychlorochiny zgłaszano występowanie zwiększonego stężenia digoksyny w surowicy. Zaleca się ostrożność (np.

monitorowanie pod kątem działań niepożądanych lub odpowiednio stężeń w osoczu) podczas jednoczesnego stosowania substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak digoksyna, dabigatran).

Substraty CYP2D6

Hydroksychlorochina hamuje CYP2D6 *in vitro*. U pacjentów otrzymujących hydroksychlorochinę i pojedynczą dawkę metoprololu, sonda CYP2D6, C_{max} i AUC metoprololu wzrosły 1,7-krotnie, co sugeruje, że hydroksychlorochina jest łagodnym inhibitorem CYP2D6. Zaleca się ostrożność (np. monitorowanie pod kątem działań niepożądanych lub odpowiednio stężeń w osoczu) podczas jednoczesnego podawania substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak flekainid i propafenon).

Substraty CYP3A4

Hydroksychlorochina hamuje CYP3A4 *in vitro*. Podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny i hydroksychlorochiny zgłaszano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu (substrat CYP3A4 i P-gp). Ze względu na brak badań interakcji *in vivo* z wrażliwymi substratami CYP3A4, zaleca się zachowanie ostrożności (np. monitorowanie działań niepożądanych) podczas jednoczesnego podawania substratów CYP3A4 (takich jak cyklosporyna, statyny) i hydroksychlorochiny.

Prazykwantel

W badaniu interakcji pojedynczej dawki stwierdzono, że chlorochina zmniejsza biodostępność prazykwantelu. Nie wiadomo, czy podobny efekt występuje podczas jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i prazykwantelu. Zgodnie z ekstrapolacją, ze względu na podobieństwa struktury i parametrów farmakokinetycznych między hydroksychlorochiną i chlorochiną, można oczekiwać podobnego efektu dla hydroksychlorochiny.

Ponieważ hydroksychlorochina może nasilać efekty leczenia przeciwcukrzycowego, może być konieczne zmniejszenie dawek insuliny lub leków przeciwcukrzycowych (patrz także punkt 4.4 Hipoglikemia i punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z populacyjnego badania kohortowego obejmującego 2045 ciąż narażonych na hydroksychlorochinę sugerują niewielki wzrost względnego ryzyka (ang. *relative risk*, RR) wrodzonych wad rozwojowych związanych z ekspozycją na hydroksychlorochinę 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).

Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, fotodermatozy

Hydroksychlorochiny siarczanu należy unikać w okresie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy w ocenie lekarza indywidualne potencjalne korzyści przewyższają nad potencjalnymi zagrożeniami. Jeśli leczenie hydroksychlorochiną jest konieczne w czasie ciąży, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę.

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

Profilaktyka malarii

Hydroksychlorochinę można stosować w profilaktyce malarii podczas ciąży, ponieważ sama malaria może spowodować uszkodzenie płodu.

Karmienie piersią

Hydroksychlorochina przenika do mleka ludzkiego; Wykazano, że dawka otrzymywana przez niemowlęta karmione piersią odpowiada ok. 2-3% dawki matki (skorygowanej o masę ciała).

Jednakże nie zgłoszono żadnego wpływu na rozwój lub zaburzenia motoryczne oraz zaburzenia wzroku i słuchu u niemowląt narażonych na działanie hydroksychlorochiny w okresie karmienia piersią i obserwowanych przez okres do 2 lat. Lekarz przepisujący lek powinien wziąć pod uwagę możliwe ryzyko i korzyści związane z karmieniem piersią, uwzględniając wskazania i czas trwania leczenia.

Profilaktyka malarii

Hydroksychlorochinę można stosować w profilaktyce malarii w okresie karmienia piersią. Jednakże przenikająca do mleka ilość jest niewystarczająca, aby uzyskać jakiegokolwiek działanie profilaktyczne u dziecka.

Płodność

Nie ma dostępnych informacji na temat wpływu hydroksychlorochiny siarczanu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności samców przez chlorochinę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wkrótce po rozpoczęciu leczenia zgłaszano zaburzenia akomodacji oczu, co może powodować zaburzenia widzenia. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych zaburzeń podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli zaburzenia te nie ograniczają się samoistnie, ustąpią po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

4.8 Działania niepożądane

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

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zahamowanie czynności szpiku kostnego		Niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, wywołanie lub zaostrzenie porfirii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt				Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Nerwowość			Senność, zachowania samobójcze, psychoza, depresja, omamy, niepokój, pobudzenie, splątanie, urojenia, mania i zaburzenia snu.
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki		Zaburzenia emocjonalne, ból głowy, objawy pozapiramidowe, takie jak dystonia, dyskinezy, drżenie (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			Retinopatia ze zmianami barwnikowymi		U pacjentów ze zmianami w siatkówce początkowo brak objawów lub mroczki z pierścieniami paracentralnymi,

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
			wpływająca na pole widzenia ¹		pericentralnymi, przemijające mroczki i nieprawidłowe widzenie kolorów. Zmiany rogówki, w tym obrzęk i zmętnienie ² . Nieostre widzenie spowodowane zaburzeniami akomodacji ³
Zaburzenia ucha i błędnika				Utrata słuchu (nieodwracalna)	Zawroty głowy i szumy uszne
Zaburzenia serca			Kardiomiopatia, która może prowadzić do niewydolności serca, w kilku przypadkach zakończona zgonem. Zmiany załamka T w EKG.		Zaburzenia przewodzenia i (blok odnogi pęczka Hisa/ blok przedsionkowo-komorowy serca) (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>torsades de pointes</i> , częstoskurcz komorowy) (patrz punkty 4.4 i 4.9).
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		Nudności, biegunka, ból brzucha ⁴	Wymioty ⁴		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI), w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, zastoinowe uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane uszkodzenie komórek wątrobowokomórkowych/cholestazy i piorunująca niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka			Rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, złuszczone 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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
					gorączki i hiperleukocytozy. Pozytywny skutek przynosi zazwyczaj odstawienie hydroksychlorochiny.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Miopatia ⁵ , neuromiopia prowadząca do postępującego osłabienia i zaniku proksymalnych grup mięśniowych. Towarzyszące łagodne zmiany czucia, osłabienie odruchów ze ścięgien i nieprawidłowe przewodzenie nerwowe.
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 - odwracalna fosfolipidoza (zwiększona wewnątrzkomórkowa kumulacja fosfolipidów), w tym fosfolipidoza nerkowa. W takim przypadku mogą nasilić się zaburzenia czynności nerek.	

¹ W swojej wczesnej postaci wydaje się odwracalna po odstawieniu hydroksychlorochiny. Jeśli ulegnie rozwinięciu, może wystąpić ryzyko progresji, nawet po odstawieniu leku.

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

³ Zależne od dawki i odwracalne.

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

⁵ Może to być odwracalne, jeśli leczenie zostanie zakończone, 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie pochodnych 4-aminochinoliny jest niebezpieczne, szczególnie u niemowląt, ponieważ przyjęcie zaledwie 1-2 g substancji okazywało 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, poszerzenie zespołów QRS, bradyarytmie, rytm węzłowy, blok przedsionkowo-komorowy, 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.

Postępowanie

W okresie godziny od spożycia należy niezwłocznie opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Węgiel aktywny w dawce co najmniej pięciokrotnie przekraczającej przyjętą dawkę leku może zatrzymać jego wchłanianie, jeśli zostanie wprowadzony do żołądka przez rurkę, po płukaniu i w ciągu 30 minut od przyjęcia.

W przypadkach przedawkowania należy rozważyć pozajelitowe podanie diazepamu. Wykazano, że działa korzystnie w odwracaniu kardiotoksyczności chlorochiny.

W razie potrzeby należy wdrożyć wspomaganie oddychania i leczenie przeciwwstrząsowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpierwotniakowe, pochodne aminochinoliny

Kod ATC: P01 BA02

Środki przeciwmalaryczne, takie jak chlorochina i hydroksychlorochina, mają kilka działań farmakologicznych, które mogą przyczyniać się do ich efektu terapeutycznego w leczeniu chorób reumatycznych, ale rola każdego z nich nie jest znana. Należą do nich: interakcja z grupami sulfhydrylowymi, interferencja z aktywnością enzymów (w tym fosfolipazy, reduktazy NADH - cytochromu C, cholinesterazy, proteaz i hydrolaz), wiązanie 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. Nagromadzenie w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych i wzrost pH w tych pęcherzykach może być przyczyną działania przeciwpierwotniakowego i przeciwreumatycznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu lub krwi osiągnięte jest po około 3 do 4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym na czczo wynosi 79% (SD 12%). Pokarm nie modyfikuje biodostępności hydroksychlorochiny po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Hydroksychlorochina ma dużą objętość dystrybucji z powodu znacznej kumulacji w tkankach, takich jak oczy, nerki, wątroba i płuca (5 500 l na podstawie stężeń we krwi, 44 000 l na podstawie stężeń w osoczu) i wykazano, że kumuluje się w komórkach krwi przy stosunku stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynoszącym 7,2. Około 50% hydroksychlorochiny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Hydroksychlorochina jest metabolizowana głównie do N-dezetylohydroksychlorochiny i dwóch innych metabolitów wspólnych z chlorochiną, dezetylochlorochiny i bidezetylochlorochiny. W warunkach *in vitro* hydroksychlorochina jest metabolizowana głównie przez CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, a także przez FMO-1 i MAO-A, bez większego udziału pojedynczego CYP lub enzymu.

Eliminacja

Hydroksychlorochina charakteryzuje się wielofazowym profilem eliminacji z długim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 30 do 50 dni. Około 20–25% dawki hydroksychlorochiny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Po długotrwałym wielokrotnym podawaniu doustnym 200 mg i 400 mg hydroksychlorochiny siarczanu raz na dobę u dorosłych pacjentów z toczeniem lub reumatoidalnym zapaleniem stawów średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio ok. 450–490 ng/ml i 870–970 ng/ml we krwi.

Farmakokinetyka hydroksychlorochiny wydaje się być liniowa w zakresie dawek terapeutycznych od 200 do 500 mg/dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek znacząco modyfikowały farmakokinetykę hydroksychlorochiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ hydroksychlorochina jest w przeważającym stopniu metabolizowana i jedynie 20–25% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Ekspozycja na hydroksychlorochinę może wzrosnąć nawet o 46% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę hydroksychlorochiny w swoistym badaniu farmakokinetycznym. Biorąc pod uwagę, że hydroksychlorochina jest w przeważającym stopniu metabolizowana, oczekuje się, że narażenie na hydroksychlorochinę będzie zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Ograniczone dostępne dane u pacjentów w podeszłym wieku z reumatoidalnym zapaleniem stawów sugerują, że ekspozycja na hydroksychlorochinę pozostaje na tym samym poziomie, co obserwowana u młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki hydroksychlorochiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność/rakotwórczość

Na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono, aby hydroksychlorochina była genotoksyczna. Nie ma odpowiednich nieklinicznych badań dotyczących rakotwórczości hydroksychlorochiny.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko. W badaniach na myszach i małpach niezgodnych z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (DPL) wykazano, że przenikająca przez łożysko chlorochina (substancja spokrewniona z hydroksychlorochiną) gromadzi się w tkankach oka i ucha płodu.

Wysokie dawki chlorochiny u matki były toksyczne dla płodów szczurów i powodowały anoftalmię i mikroftalmię. W badaniach na szczurach chlorochina zmniejszała wydzielanie testosteronu, masę jąder i najądrzy oraz powodowała wytwarzanie nieprawidłowych plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K 30
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Talk
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25846

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.11.2023