

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxychloroquine TZF, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg hydroksychlorochiny siarczanu (*Hydroxychloroquini sulfas*), co odpowiada 154,80 mg hydroksychlorochiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 36,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Średnica: 9 mm

Wypukłe, okrągłe tabletki powlekane w kolorze jasnożółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Hydroxychloroquine TZF jest zalecany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego krążkowego i układowego oraz chorób skóry wywoływanych lub ulegających zaostrzeniu pod wpływem światła słonecznego.

Dzieci i młodzież

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki Hydroxychloroquine TZF są przeznaczone do podawania doustnego. Każdą dawkę należy przyjmować z posiłkiem lub szklanką mleka.

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

W przypadku chorób reumatycznych leczenie należy przerwać, jeśli nie nastąpi poprawa do 6 miesięcy jego stosowania. W przypadku chorób ulegających zaostrzeniu pod wpływem światła, leczenie należy stosować wyłącznie w okresie największej ekspozycji na światło.

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Należy zastosować najniższą skuteczną dawkę. Dawka ta nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg mc./dobę (obliczona na podstawie należnej masy ciała, a nie rzeczywistej masy ciała) i powinna wynosić 200 mg lub 400 mg na dobę. Dawek 400 mg nie należy stosować u osób dorosłych o należnej masie ciała niższej niż 62 kg.

Dzieci i młodzież

Należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, która nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg mc./dobę w odniesieniu do należnej masy ciała. Tabletek 200 mg nie należy zatem stosować u dzieci o należnej masie ciała niższej niż 31 kg.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne 4-aminochinoliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wcześniej istniejąca makulopatia oka.
- Wiek poniżej 6 lat (tabletki 200 mg nie są dostosowane do podawania u pacjentów o masie ciała <35 kg) lub przy należnej masie ciała <31 kg (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retinopatia

- Wszyscy pacjenci powinni przejść badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hydroxychloroquine TZF. Następnie badania okulistyczne należy powtarzać przynajmniej co 12 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 wpływu na siatkówkę.

Badanie powinno obejmować sprawdzenie ostrości wzroku i widzenia barwnego, staranną oftalmoskopię, fundoskopię i badanie centralnego pola widzenia z czerwoną diodą.

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

- dawka dobową 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 TZF u każdego pacjenta, u którego wystąpią zaburzenia pigmentacyjne, ubytki pola widzenia lub inne nieprawidłowości, których nie można wyjaśnić trudnościami z akomodacją (patrz również punkt 4.8). Pacjenci powinni być nadal obserwowani, ponieważ zmiany w obrębie siatkówki i zaburzenia widzenia mogą postępować nawet po zakończeniu leczenia (patrz również punkt 4.8).

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

Hipoglikemia

Wykazano, że hydroksychlorochina może powodować ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, co może zagrażać życiu pacjentów stosujących lub niestosujących leki przeciwcukrzycowe (patrz punkty 4.5 i 4.8). Należy ostrzec pacjentów leczonych hydroksychlorochiną o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i związanych z nią objawów klinicznych. Konieczne są kontrole stężenia glukozy we krwi i w razie potrzeby skorygowanie leczenia, jeśli wystąpią objawy kliniczne wskazujące na hipoglikemię.

Wydłużenie odstępu QTc

Hydroksychlorochina może wydłużać odstęp QTc u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze stwierdzonymi 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,
- niewyrównana hipokaliemia i/lub hipomagnezemia,
- równoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu serca.

Wielkość wydłużenia odstępu QT może wzrosnąć wraz ze wzrostem stężenia substancji czynnej, dlatego nie należy przekraczać zalecanej dawki produktu leczniczego (patrz również punkty 4.5 i 4.8).

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

Przewlekła kardi toksyczność

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Hydroxychloroquine TZF zgłaszano przypadki kardiomiopatii prowadzącej do niewydolności serca, niekiedy zakończonej zgonem (patrz punkty 4.8 i 4.9). Zaleca się obserwację kliniczną pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kardiomiopatii. Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią objawy kardiomiopatii, leczenie należy przerwać.

W razie stwierdzenia zaburzeń przewodzenia (blok odnogi pęczka Hisa/blok przedsionkowo-komorowy serca) oraz przerostu obu komór serca, należy wziąć pod uwagę występowanie przewlekłej toksyczności (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 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.

Inne środki ostrożności

Produkt leczniczy Hydroxychloroquine TZF należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą powodować niepożądane reakcje ze strony oczu lub skóry. Należy również zachować ostrożność w razie jego stosowania w następujących przypadkach:

- pacjenci z chorobą wątroby lub nerek oraz osoby przyjmujące leki o znanym niekorzystnym wpływie na te narządy. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy oznaczyć stężenie hydroksychlorochiny w osoczu i odpowiednio dostosować dawkowanie leku;
- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami przewodzenia pokarmowego, układu neurologicznego lub krwi.

Zaleca się również zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z nadwrażliwością na chininę, z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, z porfirią skórną późną, które mogą ulec zaostreniu pod wpływem stosowania hydroksychlorochiny, oraz u pacjentów z łuszczycą, ponieważ wydaje się, że leczenie zwiększa ryzyko występowania reakcji skórnych.

Małe dzieci są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie 4-aminochinolin. W związku z tym pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania produktu leczniczego w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Inne sposoby monitorowania przy długotrwałym stosowaniu

Podczas długotrwałego leczenia u pacjentów należy okresowo wykonywać badanie morfologii krwi z rozmazem, a w przypadku wystąpienia nieprawidłowości, należy przerwać leczenie hydroksychlorochiną (patrz punkt 4.8).

Wszyscy pacjenci leczeni długotrwanie powinni być poddawani okresowym badaniom czynności mięśni szkieletowych i odruchów ścięgnistych. W razie ich osłabienia, produkt leczniczy należy odstawić (patrz punkt 4.8).

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania siarczanu hydroksychlorochiny zgłaszano poważne przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (DILI), w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, cholestatyczne uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane uszkodzenie wątrobowokomórkowe/cholestatyczne i piorunującą niewydolność wątroby (w tym przypadki zakończone zgonem). Czynniki ryzyka mogą obejmować istniejącą wcześniej chorobę wątroby lub stany predysponujące, takie jak niedobór dekarboksylazy uroporfirynogenu lub jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych. Należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę kliniczną i pomiary parametrów czynnościowych wątroby u pacjentów, którzy zgłaszają objawy mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby. W przypadku pacjentów ze znacznymi nieprawidłowościami w pracy wątroby, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka z kontynuacji leczenia.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B zgłaszano u pacjentów leczonych hydroksychlorochiną w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Potencjalne ryzyko rakotwórczości

Dane dotyczące rakotwórczości u zwierząt dostępne są tylko dla jednego gatunku w odniesieniu do leku macierzystego chlorochiny, a w badaniu tym uzyskano wynik negatywny (patrz punkt 5.3). Nie ma wystarczających danych dotyczących ludzi, aby możliwe było wykluczenie podwyższonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów przyjmujących leczenie przewlekłe.

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 poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie zasięgnęli porady lekarza, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich objawy psychiczne.

Zaburzenia pozapiramidowe

Podczas stosowania produktu leczniczego Hydroxycloquine TZF mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.8).

Ten 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

Interakcje farmakodynamiczne

Leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp QT/ które mogą powodować zaburzenia rytmu serca

Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp QT, na przykład leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwinfekcyjne (leki przeciwbakteryjne, takie jak fluorochinolony, np. moksyflokscyna, makrolidy, np. azytromycyna, leki przeciwwirusowe, takie jak sakwinawir, leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol, leki przeciw pasożytnicze, takie jak pentamidyna), ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9). Nie należy stosować halofantryny równocześnie z hydroksychlorochiną.

Ponieważ hydroksychlorochina może nasilać działanie leków hipoglikemizujących, może być konieczne obniżenie dawek insuliny lub leków przeciwcukrzycowych (patrz również punkt 4.4 „Hipoglikemia” i punkt 4.8).

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

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

Ze względu na możliwy efekt addycyjny, należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami o potencjalnym działaniu toksycznym na narząd wzroku (patrz również punkt 4.4 „Retinopatia”) lub na krew (patrz punkt 4.8).

Podczas jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z agalzydazą występuje teoretyczne ryzyko hamowania aktywności wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy.

Siarczan hydroksychlorochiny może również podlegać kilku znanym interakcjom chlorochiny, mimo że nie istnieją szczegółowe doniesienia. Należą do nich: nasilenie bezpośredniego działania blokującego połączenie nerwowo-mięśniowe przez antybiotyki aminoglikozydowe; antagonistyczny wpływ na działanie neostygminy i pirydozostygminy; ograniczenie odpowiedzi humoralnej na pierwotne szczepienie śródskórną szczepionką przeciwko wściekliźnie produkowaną z wykorzystaniem ludzkich komórek diploidalnych.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na hydroksychlorochinę:

Leki zobojętniające kwas żołądkowy i kaolin

Jednoczesne podawanie z zawierającymi magnez lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub kaolinem może spowodować obniżenie wchłaniania chlorochiny. Zatem na zasadzie ekstrapolacji, hydroksychlorochinę należy przyjmować w odstępie wynoszącym co najmniej dwie godziny od leków zobojętniających kwas żołądkowy lub kaolinu.

Inhibitory lub induktory enzymu CYP

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina jest metabolizowana głównie przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, bez większościowego udziału pojedynczego izoenzymu CYP. Jednoczesne stosowanie cymetydyny będącej ogólnym inhibitorem enzymów CYP powodowało 2-krotne zwiększenie ekspozycji na chlorochinę. Ze względu na brak badań *in vivo* dotyczących interakcji zaleca się zachowanie ostrożności (tj. monitorowanie działań niepożądanych) podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną albo silnymi inhibitorami izoenzymów CYP2C8 i/lub CYP3A4 lub CYP2D6 (takimi jak gemfibrozil, klopidogrel, rytonawir, itrakonazol, klarytromycyna, sok grapefruitowy, fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna).

Zgłaszano brak skuteczności hydroksychlorochiny podczas jednoczesnego stosowania z ryfampicyną będącą silnym induktorem izoenzymu CYP2C8 i CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności (tj. monitorowanie skuteczności) podczas jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami izoenzymów CYP2C8 i/lub CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Wpływ hydroksychlorochiny na inne produkty lecznicze:

Substraty glikoproteiny P

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina w wysokich stężeniach hamuje P-gp. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z hydroksychlorochiną istnieje możliwość wzrostu stężeń substratów P-gp. Zgłaszano występowanie podwyższonych stężeń digoksyny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i hydroksychlorochiny. Zaleca się stosowanie ostrożności (tj. odpowiednio monitorowanie działań niepożądanych lub stężeń w osoczu) podczas jednoczesnego stosowania substratów P-gp o wąskim współczynniku terapeutycznym (takich jak digoksyna, dabigatran).

Substraty CYP2D6

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina hamuje izoenzym CYP2D6. U pacjentów otrzymujących hydroksychlorochinę i pojedynczą dawkę metoprololu, substancji służącej ocenie izoenzymu CYP2D6, wartości C_{max} i AUC metoprololu uległy 1,7-krotnemu zwiększeniu, co sugeruje, że hydroksychlorochina jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności (tj. odpowiednio monitorowanie działań niepożądanych lub stężeń w osoczu) podczas jednoczesnego stosowania substratów izoenzymu CYP2D6 o wąskim współczynniku terapeutycznym (takich jak flekainid, propafenon).

Substraty izoenzymu CYP3A4

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina hamuje izoenzym CYP3A4. Zgłaszano występowanie podwyższonego stężenia cyklosporyny w osoczu (substrat izoenzymu CYP3A4 i P-gp) podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i hydroksychlorochiny. Ze względu na brak badań *in vivo* dotyczących interakcji z substratami wrażliwymi na wpływ na izoenzym CYP3A4 zaleca się zachowanie ostrożności (tj. monitorowanie działań niepożądanych) podczas jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z substratami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak cyklosporyna, statyny).

Prazykwantel

W badaniu interakcji z pojedynczą dawką stwierdzono, że chlorochina obniżała biodostępność prazykwantelu. Nie wiadomo, czy podobny efekt występuje podczas jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i prazykwantelu. Na zasadzie ekstrapolacji, ze względu na podobieństwa strukturalne i parametrów farmakokinetycznych pomiędzy hydroksychlorochiną i chlorochiną, można oczekiwać podobnego efektu dla hydroksychlorochiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z populacyjnego badania kohortowego obejmującego 2045 ciąż narażonych na działanie hydroksychlorochiny, sugerują niewielki wzrost względnego ryzyka (RR) wrodzonych wad rozwojowych związanych z ekspozycją na hydroksychlorochinę w pierwszym tryestrze 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 chlorochiną mającą podobną budowę, wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużej ekspozycji u matki (patrz punkt 5.3). U ludzi hydroksychlorochina przenika przez łożysko, a stężenia we krwi u płodu są podobne do stężeń we krwi u matki.

Podczas ciąży należy unikać stosowania siarczanu hydroksychlorochiny z wyjątkiem sytuacji, gdy w opinii lekarza możliwe korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Jeśli leczenie hydroksychlorochiną podczas ciąży jest konieczne, należy stosować najniższą skuteczną dawkę. W przypadku przedłużonego stosowania w czasie ciąży, podczas monitorowania dziecka należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa hydroksychlorochiny, a w szczególności okulistyczne działania niepożądane.

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano przypadki zaburzenia płodności u samców pod wpływem chlorochiny (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących wpływu hydroksychlorochiny na płodność u ludzi.

Karmienie piersią

Hydroksychlorochina przenika do mleka ludzkiego (poniżej 2% dawki przyjętej przez matkę po przeprowadzeniu korekcji względem masy ciała). Należy starannie rozważyć długotrwałe stosowanie hydroksychlorochiny w okresie karmienia piersią ze względu na powolną eliminację i możliwość kumulacji toksycznej ilości leku u niemowlęcia. Niemowlęta są niezwykle wrażliwe na toksyczne działanie związków 4-aminochinolinowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u niemowląt karmionych piersią podczas długotrwałego leczenia hydroksychlorochiną są bardzo ograniczone. Lekarz przepisujący powinien ocenić potencjalne ryzyko i korzyści jej stosowania podczas karmienia piersią, w zależności od wskazań i czasu trwania leczenia.

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 w kontekście prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli zaburzenia te nie ulegają samoograniczeniu, ustąpią po obniżeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: 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).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego				Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt		Hipoglikemia, hydroksychlorochina może nasilać porfirię
Zaburzenia psychiczne		Chwiejność emocjonalna	Nerwowość	Psychoza, zachowania samobójcze, depresja, omamy, niepokój, pobudzenie, dezorientacja,

				urojenia, mania i zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy	Zawroty głowy	Podczas stosowania leków z tej grupy zgłaszano napady drgawkowe. Zaburzenia pozapiramidowe, takie jak dystonia, dyskinezy i drżenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie związane z zaburzeniami akomodacji ¹	Retinopatia ze zmianami barwnikowymi i zaburzeniami pola widzenia. We wczesnej postaci wydaje się być odwracalna po zaprzestaniu stosowania hydroksychlorochiny. Jeśli dojdzie do jej rozwoju, może istnieć ryzyko progresji nawet po zaprzestaniu leczenia. U pacjentów ze zmianami w obrębie siatkówki początkowo objawy mogą nie występować lub mogą występować mroczki z pierścieniami paracentralnymi i pericentralnymi, mroczkami skroniowymi i nieprawidłowym widzeniem kolorów. Zgłaszano występowanie zmian w obrębie rogówki obejmujących obrzęk i zmętnienia ²	Makulopatie i zwyrodnienia plamki żółtej ³
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy, szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca				Wydłużenie odstępu QT u pacjentów z

				<p>określonymi czynnikami ryzyka, które mogą prowadzić do wystąpienia zaburzeń rytmu serca (<i>torsade de pointes</i>, częstoskurcz komorowy)</p> <p>Kardiomiopatia, która może prowadzić do niewydolności serca i w niektórych przypadkach do zgonu (patrz punkt 4.4 i 4.9). W razie stwierdzenia zaburzeń przewodzenia (blok odnogi pęczka Hisa/blok przedsionkowo-komorowy), jak również przerostu obu komór serca, należy wziąć pod uwagę występowanie przewlekłej toksyczności.</p> <p>Przerwanie stosowania hydroksychlorochiny może wiązać się z ustąpieniem zaburzeń.</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności	Biegunka, wymioty ⁴		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI), w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, cholestatyczne uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane wątrobowokomórkowe/cholestatyczne uszkodzenie wątroby i piorunująca niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka skórna	Zaburzenia pigmentacji skóry i błon śluzowych, rozjaśnienie włosów,	Rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, zespół Sweeta i ciężkie

			nadmierne wypadanie włosów ⁵	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 krostkowa (AGEP) (patrz punkt 4.4). Należy odróżnić AGEP od łuszczycy, choć hydroksychlorochina może wywołać napady łuszczycy. Stosowanie produktu leczniczego może wiązać się z występowaniem gorączki i hiperleukocytozy ⁶
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Zaburzenia czuciowe i ruchowe	Miopatia mięśni szkieletowych lub neuromiopia prowadzące do postępującego osłabienia i zaniku proksymalnych grup mięśniowych. Osłabienie odruchów ścięgniastych i nieprawidłowe wyniki badań przewodnictwa nerwowego.

¹Działanie zależne od dawki i odwracalne.

²Zmiany te są bezobjawowe lub mogą wywołać takie zaburzenia, jak efekt halo, nieostre widzenie lub światłowstręt. Mogą one mieć charakter przejściowy lub ustępować po zakończeniu leczenia.

³Działania te mogą być nieodwracalne.

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

⁵Zwykle ustępują łatwo po zakończeniu leczenia.

⁶Pozytywny skutek przynosi zazwyczaj przerwanie stosowania hydroksychlorochiny.

⁷Miopatia może być odwracalna po zakończeniu stosowania hydroksychlorochiny, ale poprawa może trwać 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 szczególnie niebezpieczne u niemowląt. Niewielkie dawki 1-2 g okazywały się śmiertelne.

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 zespołu QRS, bradykardia, 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. Należy natychmiast doprowadzić do opróżnienia żołądka poprzez wymioty lub 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 razie przedawkowania należy rozważyć pozajelitowe podanie diazepam. Wykazano, że jest on korzystny w odwracaniu kardiotoxyczności powodowanej przez chlorochinę.

W razie konieczności należy zastosować wspomaganie oddechu i leczenie wstrząsu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpierwotniakowe, pochodne aminochinoliny
Kod ATC: P01BA02

Leki 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 nadtlenku przez neutrofile.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym najwyższe stężenia w osoczu lub krwi osiągnęte są po około 3 do 4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 79% (SD 12%) po przyjęciu na czczo. Pokarmy nie wpływają na biodostępność hydroksychlorochiny po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Hydroksychlorochina posiada dużą objętość dystrybucji (5500 l dla oceny stężeń we krwi, 44 000 l dla oceny stężeń w osoczu) ze względu na wysokie gromadzenie w tkankach (takich jak oczy, nerki, wątroba i płuca) oraz wykazano jej kumulację w krwinkach ze współczynnikiem krew/osocze wynoszącym 7,2. Około 50% hydroksychlorochiny jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Hydroksychlorochina jest przekształcana głównie do N-dezetylhydroksychlorochiny oraz dwóch metabolitów wspólnych z chlorochiną: dezetylchlorochiny i bidezetylchlorochiny. W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina jest metabolizowana głównie przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 i

CYP2D6, jak również przez enzymy FMO-1 i MAO-A bez przeważającego udziału jednego izoenzymu CYP.

Eliminacja

Hydroksychlorochina wykazuje wielofazowy profil eliminacji z długim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 30 do 50 dni. Około 20-25% dawki hydroksychlorochiny ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej. Podczas przewlekłego powtarzanego stosowania dawek 200 mg i 400 mg siarczanu hydroksychlorochiny raz na dobę u osób dorosłych z toczniem lub reumatoidalnym zapaleniem stawów średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio około 450-490 ng/ml i 870-970 ng/ml we krwi.

Profil farmakokinetyczny hydroksychlorochiny wydaje się mieć charakter liniowy w zakresie dawek leczniczych wynoszących od 200 do 500 mg/dobę.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ hydroksychlorochiny na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina nie wykazuje potencjału do hamowania izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. *In vitro* hydroksychlorochina hamuje izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4. W badaniu interakcji wykazano, że hydroksychlorochina jest łagodnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina nie wykazuje znaczącego potencjału do indukowania izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina nie hamuje w sposób istotny głównych białek transportowych BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3. Hydroksychlorochina w wysokich stężeniach hamowała P-gp (patrz punkt 4.5). W badaniach *in vitro* hydroksychlorochina nie wykazuje potencjału do hamowania białek transportowych OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przewiduje się, aby upośledzenie czynności nerek w istotny sposób zmieniało profil farmakokinetyczny hydroksychlorochiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ hydroksychlorochina ulega głównie metabolizmowi i tylko 20-25% dawki hydroksychlorochiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Ekspozycja na hydroksychlorochinę może ulec zwiększeniu nawet o 46% u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na profil farmakokinetyczny hydroksychlorochiny nie był oceniany w specyficznym badaniu FK. Biorąc pod uwagę, że hydroksychlorochina ulega głównie metabolizmowi, oczekuje się, że u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wystąpi zwiększona ekspozycja na hydroksychlorochinę (patrz punkt 4.4.).

Osoby w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu farmakokinetycznego hydroksychlorochiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Genotoksyczność/Rakotwórczość

Na podstawie prowadzonych badań nie stwierdzono, aby hydroksychlorochina miała działanie genotoksyczne. Brak jest odpowiednich przedklinicznych badań dotyczących rakotwórczości hydroksychlorochiny.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko. W badaniach na myszach i małpach niezgodnych z GLP wykazano, że przez łożysko przenika chlorochina, substancja spokrewniona z hydroksychlorochiną, oraz dochodzi do jej kumulacji w tkankach oka i ucha płodu. U szczurów wysokie dawki chlorochiny stosowane u matki miały działanie fetotoksyczne oraz powodowały anoftalmię i mikroftalmię. W badaniach na szczurach chlorochina obniżała wydzielanie testosteronu, masę jąder i najądrzy oraz powodowała wytwarzanie nieprawidłowych plemników.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Skrobia kukurydziana

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Powidon K29-32

Otoczka Aqua Polish P Yellow 020.202

Hypromeloza, 6 mPa

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Makrogol 6000

Żelaza tlenek, żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28, 30, 56 lub 60 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

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2

03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hydroxychloroquine TZF, 200 mg: 28057

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.10.2023

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