

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plaquenil 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg hydroxychlorochin-sulfátu.
Pomocná látka se známým účinkem: 1 tableta obsahuje 33,5 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku: oboustranně vypouklé potahované tablety bílé barvy s vyraženým nápisem „HCQ“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatologie a dermatologie:

Dospělí:

- systémový lupus erythematoses;
- diskoidní lupus erythematoses;
- revmatoidní artritida;
- fotodermatóza.

Pediatrická populace:

- juvenilní idiopatická artritida (v kombinaci s další léčbou);
- diskoidní a systémový lupus erythematoses.

Malárie:

- profylaxe a léčba akutních atak malárie způsobené *Plasmodium vivax*, *P. ovale* a *P. malariae* a citlivými kmeny *P. falciparum*;
- radikální léčba malárie způsobené citlivými kmeny *P. falciparum*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podává se pouze perorálně, spolu s jídlem nebo sklenicí mléka. Uvedené dávkování se vztahuje k hydroxychlorochin-sulfátu.

Revmatická onemocnění

Dospělí

Hydroxychlorochin má kumulativní účinek a trvá několik týdnů, než se jeho terapeutické působení projeví, zatímco mírné nežádoucí účinky se vyskytují poměrně brzy. Pokud se objektivní zlepšení neprojeví do 6 měsíců, je lepší léčbu ukončit.

- Systémový a diskoidní lupus erythematosus: obvyklé úvodní dávky jsou 400 - 600 mg denně, rozděleně do 2 - 3 dávek, udržovací terapie 200 - 400 mg denně, rozděleně do 1 - 2 dávek.
- Revmatoidní artritida: obvyklé úvodní dávky jsou 400 - 600 mg denně, rozděleně do 2 - 3 dávek, udržovací terapie 200 - 400 mg denně, rozděleně do 1 - 2 dávek.
- Fotodermatóza: 400 mg denně rozděleně do 2 dávek. Podávání přípravku se má omezit na období maximální expozice slunečnímu záření.

Pediatrická populace

- Juvenilní idiopatická artritida: je třeba použít nejnižší účinnou dávku a nemá se překročit denní dávka 6,5 mg/kg ideální tělesné hmotnosti. Tablety 200 mg proto nejsou vhodné pro děti s ideální tělesnou hmotností < 35 kg.

Malárie:

Profylaxe:

Dospělí: 400 mg 1x týdně v sedmidenních intervalech.

Děti s tělesnou hmotností nad 35 kg: 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti (nejvýše však 400 mg) 1x týdně v sedmidenních intervalech.

Profylaxe má začít 2 týdny před plánovanou expozicí. Profylaktické podávání má trvat dalších 8 týdnů po opuštění endemické oblasti.

Terapie akutní ataky:

Dospělí: počáteční dávka je 800 mg, dále 400 mg v odstupu 6 až 8 hodin a po 400 mg 1x denně další dva dny (celkem 2 g). Možné je též užití jedné 800 mg dávky.

Děti s tělesnou hmotností nad 35 kg: podává se celková dávka 32 mg/kg tělesné hmotnosti (ale ne více než 2 g celkem) tři dny podle následujícího schématu:

první dávka - 12,9 mg/kg, ale ne více než 800 mg, další dávky po 6,5 mg/kg, ale ne více než 400 mg, a sice: druhá 6 hodin, třetí 24 hodin a čtvrtá 48 hodin po užití první dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující oční makulopatie.
- Děti mladší než 6 let (tablety 200 mg nejsou určeny pro pacienty s tělesnou hmotností < 35 kg).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

Během užívání přípravků obsahujících hydroxychlorochin byly hlášeny závažné případy léky indukovaného poškození jater (DILI) včetně hepatocelulárního poškození jater, cholestatického poškození jater, akutní hepatitidy, smíšeného hepatocelulárního/cholestatického poškození jater a fulminantního jaterního selhání (včetně fatálních případů).

Rizikové faktory mohou zahrnovat již existující onemocnění jater nebo predisponující stavy, jako je deficit uroporfyrylogen dekarboxylázy nebo souběžné podávání hepatotoxických léků.

U pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, má být provedeno okamžité klinické zhodnocení a vyšetření jaterních funkcí. U pacientů s významnými abnormalitami jaterních funkcí (viz bod 4.8) mají lékaři posoudit přínos/riziko pokračování v léčbě.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů léčených hydroxychlorochinem v kombinaci s imunosupresivou byla hlášena reaktivace virové hepatitidy B.

Retinopatie

Před zahájením dlouhodobého podávání je nutné pečlivé oftalmoskopické vyšetření zaměřené na zrakovou ostrost, centrální zorné pole, barevné vidění a oční pozadí. Toto je nutné opakovat minimálně 1x ročně.

Retinální toxicita je převážně závislá na dávce. Riziko retinopatie je malé při denních dávkách do 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Překročení doporučené denní dávky prudce zvyšuje riziko retinální toxicity.

Vyšetření je třeba provádět častěji a případně rozšířit, je-li přítomen některý z následujících faktorů:

- denní dávka přesahující 6,5 mg/kg ideální tělesné hmotnosti. Absolutní tělesná hmotnost používaná jako východisko k určení dávkování může vést u obézních pacientů k předávkování;
- renální insuficience;
- kumulativní dávka větší než 200 g;
- věk vyšší než 65 let;
- poškozená ostrost zraku.

Při výskytu jakékoli zrakové poruchy (zraková ostrost, barevné vidění) má být léčba okamžitě přerušena a pacient má být intenzivně sledován kvůli možné progresi těchto poruch. Retinální změny (a poruchy vidění) mohou progredovat dokonce po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Sebevražedné chování a psychiatrické poruchy

U některých pacientů léčených hydroxychlorochinem bylo hlášeno sebevražedné chování a psychiatrické poruchy (viz bod 4.8). Psychiatrické nežádoucí účinky se obvykle objevují během prvního měsíce po zahájení léčby hydroxychlorochinem a byly hlášeny i u pacientů bez předchozích psychiatrických poruch v anamnéze. Pacientům je třeba doporučit, aby vyhledali okamžitě lékařskou pomoc, jestliže se u nich během léčby vyskytnou psychiatrické symptomy.

Prodloužení QT intervalu

Hydroxychlorochin má potenciál prodloužit QTc interval u pacientů se specifickými rizikovými faktory.

Hydroxychlorochin se má používat s opatrností u pacientů s vrozeným nebo dokumentovaným získaným prodloužením QT intervalu a / nebo známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou:

- onemocnění srdce, např. srdeční selhání, infarkt myokardu, hypertrofie levé srdeční komory
- proarytmické stavy, např. bradykardie (<50/min)
- anamnéza ventrikulárních dysrytmií
- nekorigovaná hypokalemie a / nebo hypomagnesemie
- při souběžném podávání s látkami prodlužujícími QT interval (viz bod 4.5), protože to může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií.

Rozsah prodloužení QT intervalu se může zvyšovat se zvyšujícími se koncentracemi léčiva. Proto nemá být překročena doporučená dávka (viz také „porucha funkce jater a ledvin“ níže a body 4.8 a 4.9.)

Chronická kardiální toxicita

U pacientů léčených přípravkem Plaquenil byly hlášeny případy kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání, které bylo v některých případech fatální. Je doporučeno sledování klinických známek a symptomů kardiomyopatie a v případě, že se rozvine kardiomyopatie, je třeba léčbu přípravkem Plaquenil přerušit. Je třeba zvážit chronickou toxicitu, pokud je diagnostikována porucha vedení (raménková blokáda/atrioventrikulární blokáda) nebo hypertrofie obou komor.

Zhoršení onemocnění myasthenia gravis

U pacientů s onemocněním myasthenia gravis léčených hydroxychlorochinem bylo hlášeno zhoršení příznaků onemocnění myasthenia gravis (generalizovaná slabost včetně dušnosti, dysfagie, diplopie, ptózy atd.). Při podezření na zhoršení příznaků souvisejících s onemocněním myasthenia gravis je nutné přerušit podávání přípravku Plaquenil.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Při léčbě hydroxychlorochinem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR) včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Pacienti se závažnými dermatologickými reakcemi mohou vyžadovat hospitalizaci, protože tyto stavy mohou být život ohrožující a mohou být fatální.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt závažné kožní reakce, je nutné podávání hydroxychlorochinu okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Léky indukovaná fosfolipidóza

Během užívání přípravku Plaquenil byly hlášeny případy hydroxychlorochinem indukované fosfolipidózy (viz bod 4.8). Léky indukovaná fosfolipidóza se může vyskytovat v různých orgánových systémech, jako je srdce, ledviny nebo svaly. Doporučuje se monitorování toxicity. Podávání přípravku Plaquenil musí být přerušeno, pokud existuje podezření na kardiální, renální nebo svalovou toxicitu související s fosfolipidózou indukovanou léky nebo je prokázána biopsií tkáně.

Hypoglykemie

Hydroxychlorochin může způsobit závažnou hypoglykemii včetně ztráty vědomí, která může být u pacientů s antidiabetickou léčbou nebo bez ní život ohrožující. Pacienti léčení hydroxychlorochinem musí být upozorněni na riziko hypoglykemie a související klinické známky a příznaky. U pacientů, u kterých se během léčby hydroxychlorochinem již objevily klinické projevy pravděpodobně související s hypoglykemií, musí být sledována hladina glykemie a případně přehodnocena nutnost léčby hydroxychlorochinem.

Porucha funkce jater a ledvin

Opatrnost je nutná u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, u kterých může být nutné snížení dávky, stejně jako u pacientů, kteří užívají přípravky poškozující tyto orgány.

Další opatření

Opatrnost je nutná u pacientů s gastrointestinálními a neurologickými poruchami a poruchami krve, dále u jedinců citlivých na chinin a jedinců s deficitem glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy, s porfyrií nebo psoriázou.

Další sledování při dlouhodobé léčbě

U pacientů léčených dlouhodobě musí být pravidelně sledován kompletní krevní obraz a v případě výskytu abnormalit musí být léčba hydroxychlorochinem přerušena.

Všichni pacienti léčení dlouhodobě musí podstupovat pravidelná vyšetření funkce kosterního svalstva a šlachových reflexů. Pokud se vyskytne slabost, léčba musí být přerušena.

Malé děti jsou obzvláště citlivé na toxické účinky 4-aminochinolinů, proto mají být pacienti upozorněni na nutnost uchovávat hydroxychlorochin mimo dosah dětí.

Použití u malárie

Přípravek není účinný u chlorochin-rezistentních kmenů *P. falciparum* a u exoerytrocytárních forem *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. Je-li přípravek podáván profylakticky, nezabrání infekci těmito mikroorganismy, ani jejímu relapsu, pokud už k infekci došlo.

Extrapyramidové poruchy

Při podávání přípravku Plaquenil se mohou vyskytnout extrapyramidové poruchy (viz bod 4.8).

Potenciální karcinogenní riziko

Údaje týkající se karcinogenity u zvířat jsou k dispozici pouze pro jeden druh u mateřského léčiva chlorochinu a výsledky této studie byly negativní (viz bod 5.3). U lidí nejsou dostatečné údaje, které by vyloučily zvýšené riziko karcinomu u dlouhodobě léčených pacientů.

Přípravek Plaquenil obsahuje laktosu

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Inzulín a antidiabetika

Vzhledem k tomu, že hydroxychlorochin může zvyšovat účinek hypoglykemik, může být nutné snížení dávek inzulínu nebo antidiabetik.

Léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval / s potenciálem vyvolat srdeční arytmii:

U pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA a III (např. chinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), tricyklická antidepresiva (citalopram), antipsychotika, některá antiinfektiva (antibiotika, jako jsou fluorochinolony, např. moxifloxacin; makrolidy, např. azithromycin; antiretrovirotika, jako je sachinavir; antimykotika, jako je flukonazol; antiprotozoika, jako pentamidin), je třeba podávat hydroxychlorochin s opatrností kvůli zvýšenému riziku ventrikulární arytmie (viz body 4.4, 4.8 a 4.9). Halofantrin se nemá podávat s hydroxychlorochinem.

Makrolidová antibiotika

Chlorochin a hydroxychlorochin mají být používány s opatrností u pacientů užívajících tato léčiva, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a to kvůli potenciálu vyvolat závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně prodloužení QT intervalu, srdečních arytmii a torsade de pointes) a zvyšovat riziko kardiovaskulární mortality.

Antimalarika

Hydroxychlorochin může snižovat křečový práh. Současné podávání hydroxychlorochinu s jinými antimalariky (např. meflochin), o nichž je známo, že snižují křečový práh, může zvýšit riziko křečí.

Antiepileptika

Při současném podávání s hydroxychlorochinem může být oslaben účinek antiepileptik.

Agalsidáza

Při současném podávání hydroxychlorochinu s agalsidázou je teoretické riziko inhibice aktivity intracelulární α -galaktosidázy.

Farmakokinetické interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na hydroxychlorochin

Antacida a kaolin

Souběžné podávání s antacidou obsahujícími hořčík nebo s kaolinem může vést ke snížené absorpci

chlorochinu. Na základě extrapolace se má i hydroxychlorochin podávat minimálně 2 hodiny před nebo po podání antacid nebo kaolinu.

Inhibitory a induktory CYP

Hydroxychlorochin je *in vitro* metabolizován hlavně CYP2C8, CYP3A4 a CYP2D6 bez významného zapojení jednotlivého CYP. Souběžné podávání cimetidinu, pan-CYP inhibitoru vedlo ke dvojnásobnému zvýšení expozice chlorochinu. Vzhledem k tomu, že neexistují studie lékových interakcí s hydroxychlorochinem *in vivo*, doporučuje se opatrnost (např. monitorování nežádoucích účinků) při současném podávání cimetidinu nebo silných inhibitorů CYP2C8 a/nebo CYP3A4 nebo CYP2D6 (jako gemfibrozil, klopidoogrel, ritonavir, itraconazol, klarithromycin, grapefruitový džus, fluoxetin, paroxetin, chinidin).

Nedostatečná účinnost hydroxychlorochinu byla hlášena při současném podávání rifampicinu, silného induktoru CYP2C8 a/nebo CYP3A4. Při současném podávání silných induktorů CYP2C8 a CYP3A4 (jako jsou rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) se doporučuje opatrnost (např. monitorování účinnosti).

Účinek hydroxychlorochinu na jiné léčivé přípravky

Substráty P-glykoproteinu

Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje P-gp ve vysokých koncentracích. Při současném podávání hydroxychlorochinu tedy existuje možnost zvýšení koncentrací substrátů P-gp. Při souběžném podávání digoxinu a hydroxychlorochinu byly hlášeny zvýšené hladiny digoxinu v séru. Při současném podávání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem (jako digoxin, dabigatran) se doporučuje opatrnost (např. monitorování nežádoucích účinků nebo plazmatických koncentrací podle potřeby).

Substráty CYP2D6

Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje CYP2D6. U pacientů, kteří užívali hydroxychlorochin a jednorázovou dávku metoprololu, specifického substrátu CYP2D6, byly hodnoty C_{max} a AUC metoprololu zvýšeny 1,7krát, což naznačuje, že hydroxychlorochin je mírným inhibitorem CYP2D6. Při současném podávání substrátů CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem (jako flekainid, propafenon) se doporučuje opatrnost (např. monitorování nežádoucích účinků nebo plazmatických koncentrací podle potřeby).

Substráty CYP3A4

Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje CYP3A4. Při současném podávání cyklosporinu a hydroxychlorochinu byla hlášena zvýšená plazmatická hladina cyklosporinu (substrát CYP3A4 a p-gp). Vzhledem k tomu, že neexistují studie lékových interakcí s citlivými substráty CYP3A4 *in vivo*, doporučuje se opatrnost (např. monitorování nežádoucích účinků) při současném podávání substrátů CYP3A4 (jako jsou cyklosporin, statiny) s hydroxychlorochinem.

Prazikvantel

V interakční studii s jednorázovou dávkou bylo zjištěno, že chlorochin snižuje biologickou dostupnost prazikvantelu. Není známo, zda podobný efekt nastává i při současném podávání hydroxychlorochinu a prazikvantelu. Vzhledem k podobné struktuře a podobným farmakokinetickým vlastnostem hydroxychlorochinu a chlorochinu se předpokládá obdobný efekt i pro hydroxychlorochin.

Současné podávání hydroxychlorochinu s léky, o nichž je známo, že působí toxicky na sítnici, jako je například tamoxifen, není doporučeno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Data z populační kohortové studie zahrnující 2 045 těhotenství exponovaných hydroxychlorochinu naznačují malé zvýšení relativního rizika (RR) vrozených malformací spojených s expozicí hydroxychlorochinu v prvním trimestru (n = 112 případů). Pro denní dávku ≥ 400 mg bylo RR 1,33 (95% CI; 1,08 – 1,65). Pro denní dávku < 400 mg bylo RR 0,95 (95% CI; 0,60 – 1,50). Studie na zvířatech se strukturálně příbuzným chlorochinem prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké maternální expozici (viz bod 5.3).

U lidí hydroxychlorochin prochází placentou a koncentrace v krvi plodu jsou podobné koncentracím v krvi matky.

Profylaxe a léčba malárie

Po vyhodnocení poměru přínosů a rizik se hydroxychlorochin může podávat během všech stádií těhotenství k profylaxi a léčbě malárie, protože samotná infekce malárie způsobuje poškození plodu.

Revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses;

Hydroxychlorochin se během těhotenství nemá podávat, s výjimkou případů, kdy na základě posouzení lékaře potenciální přínos převáží možné riziko. Pokud je léčba hydroxychlorochinem během těhotenství nezbytná, má se podávat nejnižší účinná dávka. V případě dlouhodobé léčby během těhotenství se musí při sledování dítěte brát v úvahu bezpečnostní profil hydroxychlorochinonu, zejména oftalmologické nežádoucí účinky.

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly poruchu mužské fertility u chlorochinu (viz bod 5.3). U lidí nejsou k dispozici žádná data o účinku hydroxychlorochinu na fertilitu.

Kojení

Hydroxychlorochin se vylučuje do mateřského mléka (méně než 2% mateřské dávky po korekci tělesné hmotnosti).

Platí pouze pro indikaci malárie:

V případě kurativní léčby malárie je kojení možné. Ačkoli je hydroxychlorochin vylučován do mateřského mléka, množství není dostatečné, aby dítěti poskytlo ochranu před malárií. Pro kojence je nutná samostatná chemoprophylaxe.

O bezpečnosti kojeného dítěte během dlouhodobé léčby hydroxychlorochinem existují velmi omezené údaje; lékař má podle indikace a trvání léčby posoudit potenciální rizika a přínosy užívání během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni, že přípravek může ovlivnit akomodaci a způsobit rozmazané vidění, což může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud to stav pacienta dovoluje, může se dávka dočasně snížit.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: útlum kostní dřeně, anémie, aplastická anémie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: kopřivka, angioedém, bronchospasmus

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie

Není známo: hypoglykemie (viz bod 4.4)

Hydroxychlorochin může zhoršit porfyrii.

Fosfolipidóza*

Psychiatrické poruchy

Časté: afektivní labilita

Méně časté: nervozita

Není známo: psychóza, sebevražedné chování, deprese, halucinace, úzkost, agitovanost, zmatenost, bludy, mánie a poruchy spánku.

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závratě

Není známo: křeče byly hlášeny u této skupiny přípravků

Extrapyramidové poruchy jako dystonie, dyskineze, třes (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění kvůli poruchám akomodace, které je závislé na dávce a je reverzibilní.

Méně časté: retinopatie se změnami pigmentace a defekty zorného pole. V počátečních stádiích jsou po vysazení přípravku reverzibilní. Nedojde-li k vysazení včas, existuje riziko progresu i po ukončení terapie.

Pacienti s retinálními změnami mohou být zpočátku bez průvodních příznaků, nebo se u nich mohou objevit skotomy s paracentrálními výpadky zorného pole nebo pericentrálního prstencového typu, temporální výpadek zorného pole a abnormální barevné vidění.

Byly hlášeny i změny rohovky včetně edému a ztráty průsvitnosti. Tyto jsou buď bez příznaků, nebo mohou způsobovat poruchy vidění, jako prstencové stíny v zorném poli, rozmazané vidění nebo fotofobie. Tyto příznaky mohou být přechodné nebo vymizí po přerušení léčby.

Není známo:

Byly hlášeny případy makulopatie a makulární degenerace, které mohou být ireverzibilní.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo, tinnitus

Není známo: ztráta sluchu

Srdeční poruchy

Není známo: prodloužení QT intervalu u pacientů se specifickými rizikovými faktory, které mohou vést k arytmií (torsade de pointes, ventrikulární tachykardie) (viz bod 4.4), kardiomyopatie, která může vést k srdečnímu selhání, v některých případech s fatálním průběhem.

Pokud jsou zjištěny poruchy vedení (raménkové blokády/atrioventrikulární blokáda), stejně jako biventrkulární hypertrofie, je podezření na chronickou toxicitu. Vysazení léčivého přípravku může vést k úpravě.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: bolesti břicha, nauzea

Časté: průjem, zvracení

Tyto příznaky obvykle vymizí po snížení dávky nebo ukončení terapie.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: abnormální jaterní testy

Není známo: léky indukované poškození jater (DILI) včetně hepatocelulárního poškození jater, cholestatického poškození jater, akutní hepatitidy, smíšeného hepatocelulárního/ cholestatického poškození jater a fulminantní jaterní selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: kožní vyrážka, pruritus

Méně časté: pigmentové změny kůže a sliznic, šedivění vlasů, alopecie

Po skončení terapie jsou tyto příznaky obvykle rychle reverzibilní.

Není známo: erythema multiforme, fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, Sweetův syndrom a závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), viz bod 4.4. AGEP je nutné odlišit od psoriázy, i když hydroxychlorochin může vyvolat ataku psoriázy. Může být spojena s horečkou a leukocytózou. Po vysazení léku je výsledek obvykle příznivý.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: senzomotorické poruchy

Není známo: myopatie kosterního svalstva nebo neuromyopatie vedoucí k progresivní slabosti a atrofii proximálních skupin svalů. Myopatie může být reverzibilní po přerušení léčby, ale úprava stavu může trvat mnoho měsíců. Studie snížení šlachových reflexů a poruchy nervové vodivosti.

*Byly hlášeny případy hydroxychlorochinem indukované fosfolipidózy. Léky indukovaná fosfolipidóza se může vyskytovat v různých orgánových systémech a způsobovat kardiální, renální nebo svalovou toxicitu. (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování 4-aminochinolinovými sloučeninami je nebezpečné zejména u kojenců a malých dětí, kde již dávka 1 až 2 g může být fatální.

Příznaky předávkování mohou zahrnovat bolesti hlavy, poruchy zraku, kardiovaskulární kolaps, křeče, hypotenzi, hypokalemii, poruchy rytmu a vedení. Může dojít k rozšíření QRS komplexu, vzniku bradyarytmie s AV blokem, nodálního rytmu, nebo dochází k prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, ventrikulární tachykardii a ventrikulární fibrilaci, následované náhlou potenciálně fatální zástavou srdce a dýchání. Tyto symptomy se mohou objevit krátce po požití nadměrné dávky a je nutná okamžitá léčba.

Léčba

Je třeba vyvolat zvracení nebo provést výplach žaludku. Aktivní uhlí v dávce nejméně 5x takové, jaká způsobila předávkování, může inhibovat další absorpci, pokud je podána žaludeční sondou

po předchozím výplachu a během 30 minut po předávkování.

Některé studie uvádějí snížení kardiotoxicity hydroxychlorochinu po parenterálním podání diazepamů.

U pacienta se po předávkování může vyvinout i šokový stav, je tedy třeba učinit příslušná protišoková opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimalarika
ATC kód: P01BA02

Hydroxychlorochin je 4-aminochinolinové antimalarikum, které má dosti rychlou schizontocidní a také určitou gametocidní aktivitu. Jde také o pomalu působící antirevmatikum.

Na terapeutickém působení hydroxychlorochinu se pravděpodobně podílí několik farmakologických účinků: interakce se sulfhydrylovými skupinami; ovlivnění enzymové aktivity (fosfolipáza, NADH- cytochrom-C-reduktáza, cholinesteráza, proteázy a hydrolázy); vazba na DNA; stabilizace lysozomálních membrán; inhibice tvorby prostaglandinů, inhibice chemotaxe polymorfonukleárů a fagocytózy; možná i interference s tvorbou interleukinu 1 v monocytech a inhibice uvolňování superoxidů z neutrofilů.

Hydroxychlorochin se koncentruje v intracelulárních vesikulách a zvyšuje jejich pH, čímž lze vysvětlit jeho účinky jak antiprotozoální, tak antirevmatické.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je maximální koncentrace v plazmě nebo v krvi dosaženo přibližně za 3 až 4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 79% (SD 12%) nalačno. Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost hydroxychlorochinu po perorálním podání.

Distribuce

Hydroxychlorochin má velký distribuční objem (5500 l při hodnocení z koncentrace v krvi, 44 000 l při hodnocení z koncentrace v plazmě) v důsledku rozsáhlé kumulace v tkáních (např. v očích, ledvinách, játrech a plicích) a bylo prokázáno, že se hromadí v krevních buňkách, s poměrem krve k plazmě 7,2. Přibližně 50% hydroxychlorochinu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Hydroxychlorochin je metabolizován hlavně na N-desethylhydroxychlorochin a na dva další metabolity, které jsou společné s chlorochinem, desethylchlorochin a bidesethylchlorochin. Hydroxychlorochin je *in vitro* metabolizován hlavně CYP2C8, CYP3A4 a CYP2D6 a také FMO-1 a MAO-A, bez významného zapojení jednotlivého CYP nebo enzymu.

Eliminace

Hydroxychlorochin vykazuje profil vícefázové eliminace s dlouhým terminálním poločasem v rozmezí 30 až 50 dnů. Přibližně 20-25 % dávky hydroxychlorochinu je vyloučeno močí v nezměněné podobě.

Po opakovaném chronickém perorálním podávání 200 mg a 400 mg hydroxychlorochin-sulfátu jednou denně u dospělých pacientů s lupusem nebo revmatoidní artritidou byly průměrné koncentrace v ustáleném stavu přibližně 450–490 ng/ml, resp. 870–970 ng/ml v krvi.

Farmakokinetika hydroxychlorochinu se zdá být lineární v rozmezí terapeutických dávek 200 až 500

mg/den.

Farmakokinetické interakce

Účinek hydroxychlorochinu na jiné léčivé přípravky

Hydroxychlorochin nemá *in vitro* žádný potenciál inhibovat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Hydroxychlorochin inhibuje CYP2D6 a CYP3A4 *in vitro*. Interakční studie ukázala, že hydroxychlorochin je mírný inhibitor CYP2D6 (viz bod 4.5).

Hydroxychlorochin nemá *in vitro* žádný významný potenciál indukovat CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4.

Hydroxychlorochin *in vitro* významně neinhiboval hlavní transportéry BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3. Hydroxychlorochin inhiboval P-gp ve vysokých koncentracích (viz bod 4.5).

Hydroxychlorochin má *in vitro* potenciál inhibovat transportéry OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že by porucha funkce ledvin významně měnila farmakokinetiku hydroxychlorochinu u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože hydroxychlorochin je převážně metabolizován a pouze 20–25 % dávky hydroxychlorochinu je eliminováno jako nezměněné léčivo močí. Expozice hydroxychlorochinu se může zvýšit až o 46 % u pacientů s těžkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku hydroxychlorochinu nebyl hodnocen ve specifické farmakokinetické studii. Vzhledem k tomu, že hydroxychlorochin je převážně metabolizován, očekává se, že expozice hydroxychlorochinu se u pacientů s poruchou funkce jater zvýší (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Omezené údaje dostupné u starších pacientů s revmatoidní artritidou naznačují, že expozice hydroxychlorochinu zůstávají ve stejném rozmezí jako expozice pozorované u mladších pacientů.

Pediatrická populace

Farmakokinetika hydroxychlorochinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita/ Karcinogenita

Údaje získané na základě provedených studií neodhalily genotoxicitu hydroxychlorochinu. Nejsou k dispozici žádné relevantní neklinické studie karcinogenity hydroxychlorochinu.

.

Reprodukční a vývojová toxicita

Údaje o teratogenitě hydroxychlorochinu jsou omezené. Dle literárních údajů, které nejsou založeny na výsledcích studií získaných v podmínkách správné laboratorní praxe, byl u potkanů v rozmezí dávek 250 a 1500 mg/kg chlorochin teratogenní, v dávce 1000 mg/kg vykázal chlorochin 25% poměr mortality plodů a u 45 % plodů výskyt očních malformací.

Autoradiografické studie ukázaly, že se chlorochin při podání na začátku nebo na konci březosti hromadí v očích a uších.

Neexistují žádné údaje o účinku hydroxychlorochinu na fertilitu. Studie na samcích potkanů po 30

dnech perorálního podávání chlorochinu dávky 5 mg/ den ukázala snížení hladin testosteronu, hmotnosti varlat, nadvarlat, semenných váčků a prostaty. V jiné studii u potkanů byla rovněž snížena míra fertility po 14 dnech intraperitoneální léčby v dávce 10 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, povidon 25, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, potahová soustava OPADRY II OY-L-28900 bílá: hypromelosa, makrogol 4000, oxid titaničitý, monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

60 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

25/209/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 4. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 4. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 7. 2024