

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Plaquenil 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sulfat de hidroxiclороchină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 35,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă, cu fețe plane, marcate cu HCQ pe o față și cu 200 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Afecțiuni reumatismale și dermatologice:

- poliartrită reumatoidă;
- lupus eritematos sistemic;
- lupus eritematos discoid;
- afecțiuni dermatologice produse sau agravate de lumina solară.

Malarie:

- tratamentul atacurilor acute și profilaxia malariei produsă de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* și *Plasmodium malariae* și de tulpini sensibile de *Plasmodium falciparum*.
- tratamentul radical al malariei produsă de tulpini sensibile de *Plasmodium falciparum*.

Copii și adolescenți

- tratamentul artritei juvenile idiopatice (în asociere cu alte terapii)
- tratamentul lupusului eritematos sistemic și lupusului eritematos discoid.

Malarie:

- tratamentul atacurilor acute și profilaxia malariei produsă de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* și *Plasmodium malariae* și de tulpini sensibile de *Plasmodium falciparum*.
- tratamentul radical al malariei produsă de tulpini sensibile de *Plasmodium falciparum*.

4.2 Doze și mod de administrare

Numai pentru administrare orală. Fiecare doză trebuie luată în timpul mesei sau cu un pahar cu lapte.

Adulți

Afecțiuni reumatismale: hidroxiclorochina are acțiune cumulativă și va necesita câteva săptămâni pentru a-și exercita efectele terapeutice benefice, timp în care pot să apară relativ precoce reacții adverse minore. Dacă nu se produce o ameliorare obiectivă în primele 6 luni, tratamentul trebuie întrerupt.

- *Poliartrită reumatoidă:* se recomandă o doză inițială de 400 - 600 mg sulfat de hidroxiclorochină pe zi. Pentru tratamentul de întreținere, doza este de 200 - 400 mg sulfat de hidroxiclorochină pe zi.

Lupus eritematos sistemic sau discoid: se recomandă o doză inițială de 400 - 600 mg sulfat de hidroxiclorochină pe zi. Pentru tratamentul de întreținere, doza este de 200 - 400 mg sulfat de hidroxiclorochină pe zi.

Afecțiuni dermatologice prin expunere la soare: tratamentul se va restrânge la perioadele de maximă expunere la soare. Pot fi suficiente doze de 400 mg sulfat de hidroxiclorochină pe zi.

Malarie:

- *Profilaxia malariei:*

400 mg sulfat de hidroxiclorochină o dată pe săptămână, întotdeauna în aceeași zi.

Dacă circumstanțele permit, tratamentul profilactic trebuie inițiat cu 2 săptămâni înaintea expunerii.

Totuși, în caz contrar, se poate administra o doză inițială dublă (de încărcare) de 800 mg sulfat de hidroxiclorochină, fracționată în 2 prize, administrate la interval de 6 ore.

Tratamentul profilactic trebuie continuat încă 8 săptămâni după părăsirea zonei endemice.

- *Tratamentul atacului acut de malarie:*

O doză inițială de 800 mg sulfat de hidroxiclorochină, urmată de 400 mg sulfat de hidroxiclorochină, după 6-8 ore, în prima zi, se continuă cu 400 mg sulfat de hidroxiclorochină pe zi, încă 2 zile (în total 2 g sulfat de hidroxiclorochină). De asemenea, s-a dovedit eficace o schemă alternativă, utilizând o doză unică de 800 mg sulfat de hidroxiclorochină. Dozele pentru adulți pot fi calculate și în funcție de masa corporală, asemănător dozelor pentru copii (vezi mai jos).

Copii și adolescenți

În tratamentul artritei juvenile idiopatice (în asociere cu alte terapii), lupusului eritematos sistemic și lupusului eritematos discoid trebuie să fie folosită doza minimă efectivă și aceasta nu trebuie să depășească 6,5 mg/kg/zi, luându-se în considerare greutatea corporală ideală. De aceea, comprimatul de 200 mg nu este adecvat pentru copiii cu greutatea corporală ideală sub 31 kg.

Malarie

- *Profilaxia malariei:*

Doza profilactică săptămânală este de 6,5 mg sulfat de hidroxiclorochină/kg, dar nu trebuie să depășească doza recomandată pentru adult, indiferent de greutate.

Dacă circumstanțele permit, tratamentul profilactic trebuie inițiat cu 2 săptămâni înaintea expunerii. Totuși, în caz contrar, la copii, se poate administra o doză de 12,9 mg sulfat de hidroxiclorochină/kg (dar fără a depăși 800 mg sulfat de hidroxiclorochină), fracționată în 2 prize, administrate la interval de 6 ore. Tratamentul profilactic trebuie continuat încă 8 săptămâni după părăsirea zonei endemice.

- *Tratamentul atacului acut de malarie:*

O doză totală de 32 mg sulfat de hidroxiclorochină/kg (dar fără a depăși 2 g sulfat de hidroxiclorochină) se fracționează și se administrează pe parcursul a 3 zile, după cum urmează:

- *prima doză:* 12,9 mg sulfat de hidroxiclorochină/kg (dar fără a depăși 800 mg sulfat de hidroxiclorochină);

- a doua doză: 6,5 mg sulfat de hidroxichlorochină/kg (dar fără a depăși 400 mg sulfat de hidroxichlorochină), la 6 ore după prima doză;
- a treia doză: 6,5 mg sulfat de hidroxichlorochină/kg (dar fără a depăși 400 mg sulfat de hidroxichlorochină), la 18 ore după a doua doză;
- a patra doză: 6,5 mg sulfat de hidroxichlorochină/kg (dar fără a depăși 400 mg sulfat de hidroxichlorochină), la 24 ore după a treia doză.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la sulfat de hidroxichlorochină, la derivați de 4-aminochinolină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Retinopatie, inclusiv maculopatie, preexistente;
- Copii cu vârsta sub 6 ani (cu greutate sub 35 kg), deoarece pot să apară accidente la înghițire;
- Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retinopatie

Înainte de începerea unui tratament pe termen lung cu hidroxichlorochină, toți pacienții trebuie examinați oftalmologic. Examinarea trebuie să includă testarea acuității vizuale, oftalmoscopie, examen de fund de ochi, măsurarea câmpului vizual central și percepția culorilor. Acest examen trebuie apoi repetat, cel puțin o dată pe an. Apariția toxicității la nivelul retinei este legată de doza administrată. Riscul de afecțiuni ale retinei este redus în cazul administrării unor doze zilnice de până la 6,5 mg/kg corp. Depășirea dozei zilnice recomandate crește riscul de apariție a toxicității la nivelul retinei.

Examinarea trebuie făcută mai frecvent și adaptată fiecărui pacient, în următoarele situații:

- doza zilnică depășește 6,5 mg /kg (greutate corporală ideală); nu trebuie să se utilizeze pentru calculul dozelor greutatea corporală absolută, deoarece aceasta poate duce la supradozaj la pacienții obezi;
- insuficiență renală;
- doze cumulate de peste 200 g;
- vârstă peste 65 ani;
- acuitate vizuală sub 6/8.

Tratamentul trebuie întrerupt imediat la orice pacient la care apar pigmentare anormală, defecte de câmp vizual sau orice modificare inexplicabilă prin dificultatea de acomodare sau prezența opacifierilor corneene. Pacienții trebuie supravegheați în continuare cu atenție, deoarece modificările la nivelul retinei (și tulburările vizuale) pot progresa chiar după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să se adreseze medicului în cazul apariției oricărui tulburări de vedere.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a hidroxichlorochinei cu medicamente despre care se cunoaște că induc toxicitate retiniană, cum este tamoxifenul.

Hipoglicemie

S-a constatat că hidroxichlorochina poate cauza hipoglicemie severă, inclusiv asociată cu pierderea conștienței, care poate pune în pericol viața pacienților, atât a celor tratați cu antidiabetice, cât și a celor care nu urmează un astfel de tratament (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). Pacienții tratați cu hidroxichlorochină trebuie să fie atenționați despre riscul de hipoglicemie și despre semnele și simptomele clinice asociate acesteia.

La pacienții care, în timpul tratamentului cu hidroxichlorochină prezintă simptome clinice care indică hipoglicemia, trebuie să fie verificată valoarea glicemiei și, dacă este necesar, să se revizuiască tratamentul.

Prelungirea intervalului QT

Hidroxiclorochina prezintă potențial de prelungire a intervalului QTc la pacienții cu factori de risc specifici.

Hidroxiclorochina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu interval QTc prelungit congenital sau cu prelungire dobândită a intervalului QTc documentată și/sau cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt:

- boli cardiace, de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic
- condiții proaritmice, de exemplu bradicardie (< 50 bătăi pe minut)
- istoric de tulburări de ritm ventriculare
- hipokaliemie și/sau hipomagneziemie necorectate
- în timpul unei administrări simultane cu medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5), deoarece aceasta poate duce la creșterea riscului de aritmie ventriculară.

Magnitudinea prelungirii intervalului QT poate să crească cu creșterea concentrațiilor de medicament. În consecință, nu trebuie depășită doza recomandată (vezi și pct. 4.5 și 4.8).

Toxicitate cardiacă cronică

La pacienții tratați cu Plaquenil, au fost raportate cazuri de cardiomiopatie care au condus la insuficiență cardiacă, în unele cazuri letală (vezi pct. 4.8 și pct. 4.9). Se recomandă monitorizare clinică, pentru semnele și simptomele de cardiomiopatie, și întreruperea tratamentului în cazul apariției cardiomiopatiei. Trebuie luată în considerare toxicitatea cronică, dacă sunt diagnosticate tulburări de conducere (bloc de ramură/bloc atrio-ventricular) sau hipertrofie biventriculară (vezi pct. 4.8).

Supravegherea altor tratamente de lungă durată

La pacienții cu tratament de lungă durată, trebuie efectuată periodic hemograma completă, iar dacă apar valori anormale, trebuie întreruptă administrarea hidroxiclorochinei (vezi pct. 4.8).

La toți pacienții cu tratament de lungă durată, trebuie controlate cu regularitate funcțiile musculaturii scheletice și reflexele tendinoase.

Dacă apare slăbiciune musculară, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Risc carcinogen potențial

Datele experimentale au pus în evidență un risc potențial de inducere a mutațiilor genetice. Sunt disponibile rezultatele studiilor experimentale de la o singură specie animală, cu compusul precursor, clorochina; aceste rezultate sunt negative (vezi pct. 5.3). La om, există date insuficiente pentru a exclude creșterea riscului de cancer la pacienții care urmează tratament de lungă durată.

În cazuri foarte rare, a fost raportat comportament suicidar la pacienții tratați cu hidroxiclorochină (vezi pct. 4.8).

La pacienții tratați cu hidroxiclorochină, pot apărea tulburări extrapiramidale (vezi pct. 4.8).

Sulfatul de hidroxiclorochină trebuie administrat cu precauție la pacienții care utilizează medicamente ce pot determina reacții adverse oftalmologice sau cutanate.

Este necesară precauție dacă se utilizează sulfatul de hidroxiclorochină în următoarele situații:

- la pacienți cu boală renală sau hepatică și la pacienți care utilizează medicamente care afectează aceste organe. La pacienții cu afectare gravă a funcției renale și hepatice, trebuie avute în vedere măsurarea concentrațiilor plasmatiche de hidroxiclorochină și ajustarea corespunzătoare a dozelor;
- la pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale, neurologice sau hematologice.

De asemenea, se recomandă precauție la pacienții cu hipersensibilitate la chinină, deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, *porfirie cutanea tarda*, care pot fi exacerbate de hidroxiclorochină, ca și la pacienții cu psoriazis, deoarece pare să crească riscul de reacții cutanate.

Copiii mici sunt deosebit de sensibili la efectele toxice ale 4-aminochinolinelor; de aceea, pacienții trebuie avertizați să nu lase Plaquenil la îndemâna copiilor.

Malarie:

Hidroxiclorochina nu este eficace împotriva tulpinilor de *P. falciparum* rezistente la clorochină și nu este activă împotriva formelor exo-eritrocitare de *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae*; de aceea, hidroxiclorochina nu poate preveni nici infecția, nici recăderile infecției datorate acestor protozoare.

Plaquenil conține lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT / cu potențial de a induce aritmie cardiacă:

Hidroxiclorochina trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu antiaritmicele de clasă IA sau III, antidepressivele triciclice, antipsihoticele, anumite medicamente antiinfecțioase (antibacteriene, cum sunt fluorochinolonele, de exemplu moxifloxacin; macrolide, de exemplu azitromicina; antiretrovirale, cum este saquinavir; antifungice, cum este fluconazol; medicamente antiparazitare, cum este pentamidin), din cauza riscului crescut de aritmie ventriculară (vezi pct. 4.4, 4.8 și 4.9). Halofantrina nu trebuie administrată în asociere cu hidroxiclorochina.

Deoarece hidroxiclorochina poate crește efectele tratamentului hipoglicemiant, poate fi necesară scăderea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Hidroxiclorochina poate scădea pragul convulsivant. Administrarea hidroxiclorochinei în asociere cu alte medicamente antimalarice cu efect cunoscut de scădere a pragului convulsivant (de exemplu meflochină) poate crește riscul de apariție a convulsiilor.

Activitatea medicamentelor antiepileptice poate fi afectată, dacă sunt administrate în asociere cu hidroxiclorochina.

Există un risc teoretic de inhibare a activității intracelulare a α -galactozidazei, dacă hidroxiclorochina este administrată în asociere cu agalozidaza.

De asemenea, se poate considera că hidroxiclorochina poate avea interacțiunile cunoscute pentru clorochină, deși nu au fost raportate cazuri specifice. Acestea includ: potențarea acțiunii sale directe de blocare a joncțiunii neuromusculare, de către antibioticele aminoglicozidice; antagonizarea efectului neostigminei și piridostigminei; reducerea sintezei de anticorpi, ca răspuns la imunizarea primară cu vaccin rabic pe celule diploide umane.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra hidroxiclorochinei:

Antiacide și caolin

Administrarea concomitentă a medicamentelor antiacide care conțin magneziu sau a caolinului poate reduce absorbția clorochinei. Prin extrapolare, administrarea hidroxiclorochinei trebuie să fie făcută la cel puțin 2 ore distanță de medicamentele antiacide sau de caolin.

Inhibitori sau inductori ai CYP

Utilizarea concomitentă a cimetidinei, un inhibitor slab/moderat al câtorva CYP inclusiv CYP2C8 și CYP3A4, a determinat o creștere de 2 ori a expunerii la clorochină. Prin extrapolare, datorită asemănărilor în structură și căile metabolice de eliminare dintre hidroxiclorochină și clorochină, o

interacțiune similară s-a putut observa și pentru hidroxiclorochină. Se recomandă prudență (de exemplu monitorizarea reacțiilor adverse) atunci când inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C8 și CYP3A4 (cum sunt gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicină, suc de grepfrut) sunt administrați concomitent cu hidroxiclorochina.

A fost raportată lipsa eficacității hidroxiclorochinei în cazul administrării concomitente de rifampicină, un inductor puternic al CYP2C8 și CYP3A4. Se recomandă prudență (de exemplu, monitorizarea eficacității) la administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP2C8 și CYP3A4 (cum sunt rifampicina, sunătoarea, carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina).

Efectele hidroxiclorochinei asupra altor medicamente:

Substraturi ale glicoproteinei P

Potențialul inhibitor al hidroxiclorochinei asupra substraturilor de glicoproteină P nu a fost evaluat. Observațiile *in vitro* arată că toate celelalte aminochinolone testate inhibă glicoproteina P. Prin urmare, există un potențial de concentrație crescută de substraturi ale glicoproteinei P, atunci când hidroxiclorochina este administrată concomitent. În cazul în care ciclosporina și hidroxiclorochina au fost administrate în asociere a fost raportat un nivel seric crescut de ciclosporină. Se recomandă prudență (de exemplu monitorizarea reacțiilor adverse sau a concentrațiilor plasmatiche, după caz) la asocierea cu substraturi ale glicoproteinei P cu indice terapeutic îngust (cum sunt digoxina, ciclosporina, dabigatran).

Substraturi CYP2D6

La pacienții cărora li s-a administrat hidroxiclorochină și o singură doză de metoprolol, o probă CYP2D6, C_{max} și ASC de metoprolol au fost crescute de 1,7 ori, ceea ce sugerează că hidroxiclorochina este un inhibitor ușor al CYP2D6. Se recomandă prudență (de exemplu, monitorizarea reacțiilor adverse sau a concentrațiilor plasmatiche, după caz) atunci când se administrează concomitent substraturi CYP2D6 cu indice terapeutic îngust (cum ar fi flecainida, propafenona).

Într-un studiu privind interacțiunile după administrarea unei doze unice, s-a raportat că clorochina scade biodisponibilitatea praziquantelului.

Nu se cunoaște dacă există un efect similar atunci când hidroxiclorochina și praziquantelul sunt administrate în tratament asociat. Prin extrapolare, pe baza similarităților structurii și parametrilor farmacocinetici ai hidroxiclorochinei și clorochinei, se poate aștepta un efect similar de la hidroxiclorochină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele cu privire la utilizarea hidroxiclorochinei în timpul sarcinii sunt limitate, de aceea sunt luate în considerare datele existente pentru clorochină, având în vedere similaritatea structurii chimice și a proprietăților farmacologice ale celor doi compuși.

În studiile cu clorochină, efectuate la animale, s-au pus în evidență efecte toxice asupra dezvoltării embrio-fetale, la doze foarte mari, supra-terapeutice (cuprinse între 250 și 1500 mg/kg corp). Rezultatele preclinice obținute cu clorochină au indicat un risc potențial de genotoxicitate, în anumite modele de testare (vezi pct. 5.3).

Pentru hidroxiclorochina utilizată în tratament de lungă durată, la doze mari, pentru bolile auto-imune: studiile observaționale și o meta-analiză care a inclus studii prospective pentru utilizarea pe termen lung, la expunere mare, nu au evidențiat o creștere statistică semnificativă a riscului de malformații congenitale sau alte efecte asupra produsului de concepție.

Cu toate acestea, hidroxiclorochina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Hidroxiclorochina se excretă în laptele uman (mai puțin de 2% din doza administrată la mamă, după corecția efectuată în funcție de greutatea corporală).

Valabil numai în indicația pentru malarie:

Alăptarea este posibilă în cazul tratamentului curativ pentru malarie. Cu toate că hidroxiclorochina se excretă în laptele uman, cantitatea este insuficientă pentru a conferi protecție sugarului împotriva malariei. Pentru sugar este necesară chemopprofilaxie separată.

Datele disponibile privind siguranța în cazul sugarilor alăptați de către mame tratate cu hidroxiclorochină pe termen lung sunt limitate; medicul prescriptor trebuie să evalueze riscurile potențiale și beneficiile utilizării hidroxiclorochinei în timpul alăptării, în funcție de indicația terapeutică și de durata tratamentului.

Hidroxiclorochina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale cu clorochină au evidențiat afectarea fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Nu există date disponibile la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității de alterare a capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece hidroxiclorochina poate afecta capacitatea de acomodare și poate cauza tulburări de vedere, imediat după începerea tratamentului. Dacă aceste tulburări nu dispar în timp, se va recurge la reducerea dozelor sau la întreruperea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: deprimare medulară, anemie, anemie aplastică, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: urticarie, angioedem, bronhospasm.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie.

Cu frecvență necunoscută: hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Hidroxiclorochina poate agrava porfiria.

Tulburări psihice

Frecvente: labilitate emoțională.

Mai puțin frecvente: nervozitate.

Cu frecvență necunoscută: psihoze, comportament suicidar.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: amețeli.

Cu frecvență necunoscută: cu această clasă de medicamente s-au raportat convulsii.

Tulburări extrapiramidale, cum sunt distonie, dischinezie, tremor (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare

Frecvente:

Vedere neclară, din cauza unei tulburări de acomodare.

Acest fenomen este dependent de doză și reversibil.

Mai puțin frecvente:

Retinopatie, cu modificări de pigmentare și defecte ale câmpului vizual.

În formele incipiente, această retinopatie pare a fi reversibilă la întreruperea tratamentului cu hidroxiclороchină. Dacă este lăsată să evolueze, există riscul să progreseze, chiar și după întreruperea tratamentului.

Pacienții cu modificări retiniene pot fi inițial asimptomatici sau pot avea scotoame (scotoame paracentrale și pericentrale de tip inelar, scotoame temporale și percepție anormală a culorilor).

Au fost semnalate modificări ale corneei, cum sunt edemul și opacifierile. Acestea pot fi asimptomatice sau pot provoca tulburări cum sunt halouri, vedere încețoșată sau fotofobie. Aceste tulburări pot fi tranzitorii și sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

Cu frecvență necunoscută:

Cazuri de maculopatie și degenerare maculopapulară, posibil ireversibile, au fost raportate.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus.

Cu frecvență necunoscută: pierderea auzului.

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută:

Prelungirea intervalului QT la pacienții cu factori de risc specifici, care poate duce la aritmie (torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară) (vezi pct. 4.4 și 4.5)

Cardiomiopatie, care poate duce la insuficiență cardiacă și, în unele cazuri, la deces (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9, Simptomatologie).

Dacă se constată tulburări de conducere (bloc de ramură, bloc atrio-ventricular), ca și hipertrofie ventriculară bilaterală, trebuie suspectată toxicitatea cronică. Întreruperea tratamentului poate duce la remitere.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: dureri abdominale, greață.

Frecvente: diaree, vărsături.

Aceste simptome dispar, în general imediat, la reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: anomalii ale testelor funcționale hepatice.

Cu frecvență necunoscută: insuficiență hepatică fulminantă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: erupții cutanate, prurit.

Mai puțin frecvente: modificări ale pigmentării tegumentelor și mucoaselor, decolorarea părului, alopecie.

Aceste modificări dispar, în general rapid, după întreruperea tratamentului.

Cu frecvență necunoscută: erupții buloase, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, erupție cutanată la medicamente, cu eozinofilie și simptome sistemice (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, sindrom DRESS), fotosensibilizare, dermatită exfoliativă, exantem pustulos generalizat acut (EPGA).

EPGA trebuie diferențiat clar de psoriazis, cu toate că hidroxiclороchina poate precipita puseele de psoriazis. Poate fi asociate cu febră și leucocitoză marcată.

Evoluția este, în general, favorabilă, după întreruperea tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: tulburări senzomotorii

Cu frecvență necunoscută: miopatie sau neuromiopatie, care pot duce la slăbiciune musculară progresivă și atrofie a grupelor musculare proximale.

Miopatia poate fi reversibilă la întreruperea medicamentului, dar remiterea poate necesita mai multe luni. Deprimarea reflexelor tendinoase și modificări ale conducerii nervoase.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Supradozajul 4-aminochinolinelor este periculos, mai ales la sugari; intoxicațiile la doze de numai 1-2 g s-au dovedit letale.

Simptomele supradozajului pot include: cefalee, tulburări de vedere, colaps cardio-circulator, convulsii, hipokaliemie, tulburări de ritm și de conducere intracardiacă, inclusiv prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară, complex QRS lărgit, bradiaritmie, ritm nodal, bloc atrioventricular, urmate de stop cardio-respirator, brusc și potențial letal. Este necesară intervenție medicală imediată, deoarece aceste efecte pot să apară la scurt timp după supradozaj.

Abordare terapeutică

Conținutul gastric trebuie imediat evacuat, fie prin vărsături, fie prin lavaj gastric. Cărbunele activat, în doză de cel puțin 5 ori mai mare decât supradoza ingerată, poate să inhibe continuarea absorbției, dacă este introdus în stomac prin sondă, după lavaj și în primele 30 de minute de la administrarea supradozei.

În cazuri de supradozaj, se va lua în considerare administrarea parenterală de diazepam, deoarece s-a observat că ajută la combaterea toxicității cardiace a clorochinei.

Dacă sunt necesare, trebuie să se instituie suport respirator și tratamentul șocului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimalarice, aminochinoline, codul ATC: P01BA02

Hidroxiclorochina este un antimalaric din clasa 4-aminochinolinelor, cu acțiune schizontocidă sanguină rapidă și cu acțiune gametocidă; totodată este un antireumatic cu acțiune lentă.

Medicamentele antimalarice, cum sunt clorochina și hidroxiclorochina, au câteva efecte farmacologice care pot fi implicate în efectul terapeutic din bolile reumatice, dar rolul fiecăruia este necunoscut. Acestea includ interacțiunea cu grupările sulfhidril, modularea activității unor enzime (inclusiv fosfolipaza, NADH-citocrom-C-reductaza, colinesteraze, proteaze și hidrolaze), legarea de ADN, stabilizarea membranelor lizozomale, inhibarea sintezei prostaglandinelor, a funcției chemotactice a polimorfonuclearelor și a fagocitozei, posibila interferare a producerii de interleukină-1 de către monocite și inhibarea eliberării de ion superoxid de către neutrofile.

Concentrarea în veziculele acide intracelulare și creșterea consecutivă a pH-ului din interiorul acestora pot explica atât acțiunea antimalarică, cât și pe cea antireumatică a hidroxiclorochinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Hidroxiclorochina are proprietăți farmacodinamice, farmacocinetice și metabolizare asemănătoare clorochinei. Absorbție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice sau sanguine maxime sunt atinse în aproximativ 3 până la 4 ore. Biodisponibilitatea orală absolută medie este de 79% (Deviație Standard 12%).

Distribuție

Hidroxiclorochina are un volum mare de distribuție, ca urmare a acumulării extinse în țesuturi (5500 l, atunci când se evaluează din concentrațiile sanguine, 44000 l atunci când se evaluează din concentrațiile plasmatice) și s-a demonstrat că se acumulează în celulele sanguine cu un raport sânge/plasmă de 7,2. Aproximativ 50% din hidroxiclorochină se leagă de proteinele plasmatice.

Biotransformare

Hidroxiclorochina este metabolizată, în principal, în N-dezetilhidroxiclorochină și alți doi metaboliți comuni cu clorochina, dezetilclorochina și bidezetilclorochina. Se poate extrapola de la clorochină faptul că hidroxiclorochina poate fi metabolizată *in vitro* de către aceleași izoenzime CYP precum clorochina, adică CYP2C8 și CYP3A, și într-o proporție mai mică de către CYP2D6.

După administrarea orală, în doze repetate, cronică, a 200 mg și 400 mg sulfat de hidroxiclorochină o dată pe zi, la pacienții adulți cu lupus sau artrită reumatoidă, valorile medii ale concentrației sanguine la starea de echilibru au fost de aproximativ 450-490 ng/ml și, respectiv, de 870-970 ng/ml.

Predicțiile pe baza studiilor de farmacocinetică cu administrare în doză unică indică faptul că starea de echilibru a concentrațiilor sanguine este atinsă în decurs de 4 luni de tratament.

Eliminare

Hidroxiclorochina prezintă un profil de eliminare multi-fazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal lung, cuprins între 30 și 60 zile. Aproximativ 20-25% din doza de hidroxiclorochină este eliminată sub formă nemodificată în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice pentru hidroxiclorochină sunt limitate, de aceea sunt luate în considerare datele existente pentru clorochină, având în vedere similaritatea structurii chimice și a proprietăților farmacologice ale celor doi compuși.

Genotoxicitate

Sunt disponibile date limitate cu privire la genotoxicitatea hidroxiclorochinei.

Conform datelor din literatură, clorochina este un genotoxic slab, care poate favoriza atât mutații genetice, cât și ruperea catenelor de ADN. Mecanismele pot include intercalări ADN sau inducerea stresului oxidativ. Sunt publicate atât rezultate pozitive, cât și negative la testul Ames (testul mutației genetice reversibile, la bacterie, *in vitro*) și la testele *in vivo* la rozătoare (testul schimbului de cromatide surori pe celule de măduvă osoasă de la șoarece, testul pentru anomalii cromozomale pe celule de măduvă osoasă de la șoarece și testul de rupere a catenelor de ADN la șoarece, în organe multiple, după administrare intraperitoneală). La administrarea clorochinei pe cale orală, nu s-au observat aceste efecte cromozomale. Toate aceste date obținute în teste celulare și la rozătoare pun în evidență un potențial genotoxic, dar sunt de notat discrepanțele dintre datele publicate.

Carcinogenicitate

Nu sunt disponibile date cu privire la carcinogenitatea hidroxiclorochinei.

Nu au fost evidențiate modificări de natură neoplazică sau proliferativă într-un studiu de 2 ani, efectuat cu clorochină, la șobolani. Nu au fost efectuate studii la șoareci. În studiile de toxicitate subcronică nu au fost evidențiate modificări proliferative.

Toxicitate reproductivă

Sunt disponibile date limitate cu privire la teratogenitatea hidroxiclorochinei.

Pe baza datelor din literatură, obținute din studii conduse în condiții diferite de cele de Bună Practică de Laborator (non-Good-Laboratory-Practice), clorochina este teratogenă la șobolani, la administrarea unor doze foarte mari, supra-terapeutice, cuprinse, de exemplu, între 250 și 1500 mg/kg, cu o rată a mortalității de 25% și a malformațiilor oculare de 45% la feteși, în grupul de 1000 mg/kg. Studiile autoradiografice au evidențiat acumularea clorochinei în ochi și în urechi, atunci când este administrată la începutul și la sfârșitul perioadei de gestație.

Nu sunt disponibile date cu privire la activitatea hidroxiclorochinei asupra fertilității.

Un studiu efectuat pe șobolani masculi, cărora li s-a administrat un tratament de 5 mg/zi, pe cale orală, pe o durată de 30 zile, a arătat o scădere a nivelului de testosteron, greutatea testiculelor, epididimului, veziculelor seminale și a prostatei. Într-un alt studiu efectuat la șobolan, rata fertilității a fost, de asemenea, scăzută în cazul administrării intraperitoneale a unei doze de 10 mg/kg și zi, timp de 14 zile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Povidonă

Amidon de porumb

Stearat de magneziu

Film:

Opadry OY-L-28900 conține:

Hipromeloză

Macrogol 4000

Dioxid de titan (E 171)

Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere PVC/Al a câte 15 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, Bucuresti, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9504/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.