

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

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la sulfat de hidroxiclороchină, 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

#### Hepatotoxicitate

Cazuri grave de leziuni hepatice induse de medicament ("DILI - Drug-Induced Liver Injury"), inclusiv leziuni hepatocelulare, leziuni hepatice colestatice, hepatită acută, leziuni hepatocelulare/colestatice mixte și insuficiență hepatică fulminantă (incluzând cazuri letale) au fost raportate în timpul utilizării Plaquenil.

Factorii de risc pot include o boală hepatică pre-existentă sau condiții predispozante cum sunt deficitul de uroporfirinogen decarboxilază sau administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice.

O evaluare clinică rapidă și teste de evaluare a funcției hepatice trebuie efectuate la pacienții care raportează simptome care pot indica leziuni hepatice.

#### Reactivarea infecțiilor

Reactivarea virusului hepatitei B, virusului varicelo-zosterian și a tuberculozei a fost raportată la pacienții tratați cu hidroxiclороchină în asociere cu alte medicamente imunosupresoare.

#### Retinopatie

Înainte de începerea unui tratament pe termen lung cu hidroxiclороchină, 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 oricăror tulburări de vedere.

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

### Hipoglicemie

S-a constatat că hidroxiclороchina 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 hidroxiclороchină trebuie să fie atenționați despre riscul de hipoglicemie și despre semnele și simptomele clinice asociate acestora. La pacienții care, în timpul tratamentului cu hidroxiclороchină prezintă simptome clinice care indică hipoglicemia, trebuie să fie verificată valoarea glicemiei și, dacă este necesar, să se revizuiască tratamentul.

### Prelungirea intervalului QT

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

### Agravarea miasteniei gravis

A fost raportată agravarea simptomelor de miastenia gravis (slăbiciune generalizată, inclusiv dispnee, disfagie, diplopie, ptoză palpebrală etc.) la pacienții miastenici cărora li se administrează terapie cu hidroxiclороchină. Întrerupeți tratamentul cu Plaquenil dacă se suspectează agravarea simptomelor asociate miasteniei gravis.

### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe cauzate de medicament (RACS), inclusiv reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), în timpul tratamentului cu hidroxiclороchină. Pacienții cu reacții dermatologice grave pot necesita spitalizare, deoarece aceste afecțiuni pot pune viața în pericol și pot fi letale. Dacă apar semne și simptome care sugerează reacții cutanate severe, tratamentul cu hidroxiclороchină trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

### Fosfolipidoză indusă medicamentos

Au fost raportate cazuri de fosfolipidoză indusă de hidroxiclороchină în timpul folosirii Plaquenil (vezi pct. 4.8). Fosfolipidoza indusă medicamentos poate să apară în diferite sisteme de organe, cum sunt sistemul cardiac, renal sau muscular. Se recomandă monitorizarea toxicității. Plaquenil trebuie întrerupt în cazul în care toxicitatea cardiacă, renală sau musculară corelată cu fosfolipidoza indusă de medicament este suspectată sau demonstrată prin biopsie de țesut.

### 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 hidroxiclороchinei (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

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.

#### Comportament suicidar și tulburări psihice

Comportamentul suicidar și tulburările psihice au fost raportate la unii pacienți tratați cu hidroxiclороchină (vezi pct. 4.8). Reacțiile adverse de natură psihică apar de obicei în prima lună de la începerea tratamentului cu hidroxiclороchină și au fost raportate și la pacienții fără antecedente de tulburări psihice. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome de natură psihică în timpul tratamentului.

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

Sulfatul de hidroxiclороchină 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 hidroxiclороchină 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 hidroxiclороchină 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, *porfiriea cutanea tarda*, care pot fi exacerbate de hidroxiclороchină, 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:*

Hidroxiclороchinea 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, hidroxiclороchinea 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:

Hidroxiclороchinea trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu antiaritmicele de clasă IA sau III, antidepresivele 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 hidroxiclороchinea.

### Antibiotice macrolide

Clorochina și hidroxiclorochina trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează aceste medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, din cauza potențialului de a induce evenimente adverse cardiovasculare grave (inclusiv prelungirea intervalului QT, aritmii cardiace și torsada vârfurilor) și cresc riscul de mortalitate cardiovasculară.

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  $\alpha$ -galactozidazei, dacă hidroxiclorochina este administrată în asociere cu galgizidaza.

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 două ore distanță de mediamentele antiacide sau de caolin.

##### Inhibitori sau inductori ai CYP

*In vitro*, hidroxiclorochina este metabolizată în special de către CYP2C8, CYP3A4 și CYP2D6, fără o implicare majoră a unui singur CYP. Utilizarea concomitentă a cimetidinei, un inhibitor CYP-pan, rezultă într-o creștere de 2 ori a expunerii la clorochină. În absența unor studii *in vivo* cu privire la interacțiunile medicamentoase cu hidroxiclorochină, se recomandă prudență (de exemplu monitorizarea reacțiilor adverse) atunci când cimetidina sau inhibitori puternici ai CYP2C8 și/sau CYP3A4, sau CYP2D6 (cum sunt gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicină, suc de grepfrut, fluoxetină, paroxetină, chinidină) sunt administrați concomitent cu hidroxiclorochina.

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

#### Efectele hidroxiclorochinei asupra altor medicamente:

##### Substraturi ale glicoproteinei P

*In vitro*, la concentrații mari, hidroxiclorochina inhibă glicoproteina P. Prin urmare, există un potențial de concentrație crescută de substraturi ale glicoproteinei P, atunci când hidroxiclorochina este administrată concomitent. S-a raportat un nivel plasmatic crescut de digoxină în cazul în care digoxina și hidroxiclorochina au fost administrate în asociere. Se recomandă prudență (de exemplu monitorizarea

reacțiilor adverse sau a concentrațiilor plasmatice, după caz) la asocierea cu substraturi ale glicoproteinei P cu indice terapeutic îngust (cum sunt digoxina dabigatran).

#### Substraturi CYP2D6

Hidroxiclorochina inhibă CYP2D6 *in vitro*. La pacienții cărora li s-a administrat hidroxiclorochină și o singură doză de metoprolol, o probă CYP2D6, C<sub>max</sub> 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 plasmatice, după caz) atunci când se administrează concomitent substraturi CYP2D6 cu indice terapeutic îngust (cum ar fi flecainida, propafenona).

#### Substraturi CYP3A4

Hidroxiclorochina inhibă CYP3A4 *in vitro*. Un nivel plasmatic ridicat de ciclosporină (substrat al CYP3A4 și al glicoproteinei P) a fost raportat atunci când ciclosporina și hidroxiclorochina au fost administrate în asociere. În absența unor studii de interacțiune *in vivo* cu substraturi sensibile CYP3A4, se recomandă prudență (de exemplu monitorizarea reacțiilor adverse), atunci când substraturi ale CYP3A4 (cum sunt ciclosporina, statinele) se administrează în asociere cu hidroxiclorochina.

#### Praziquantel

Într-un studiu privind interacțiunile după administrarea unei doze unice, s-a raportat că cloroquina 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 cloroquinei, se poate aștepta un efect similar de la hidroxiclorochină.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Datele obținute dintr-un studiu cohortă care a inclus 2045 femei gravide expuse la hidroxiclorochină indică o creștere mică a riscului relativ (RR) de malformații congenitale asociate cu expunerea la hidroxiclorochină în cursul primului trimestru (n = 112 evenimente). Pentru o doză zilnică de ≥ 400 mg, RR a fost de 1,33 (IC 95%, 1,08 – 1,65). Pentru o doză zilnică de < 400 mg, RR a fost de 0,95 (IC 95%, 0,60 – 1,50).

Studiile la animale efectuate cu clorochină, înrudită structural cu hidroxiclorochina, au arătat toxicitate la reproducere la expunere maternă ridicată (vezi pct. 5.3).

La om, hidroxiclorochina traversează placentă, iar concentrațiile sanguine la făt sunt similare cu concentrațiile sanguine materne.

### Profilaxia și terapia malariei:

În urma analizei risc-beneficiu, hidroxiclorochina poate fi utilizată în timpul tuturor stărilor de sarcină pentru profilaxia și tratamentul malariei, deoarece malaria în sine provoacă leziuni fătului.

### Artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic:

Hidroxiclorochina trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care, în opinia medicului, beneficiile potențiale individuale depășesc pericolele potențiale. Dacă tratamentul cu hidroxiclorochină este necesar în timpul sarcinii, atunci trebuie utilizată cea mai mică doză eficace.

În cazul unui tratament prelungit în timpul sarcinii, profilul de siguranță al hidroxiclorochinei, în special efectele secundare oftalmologice, trebuie luat în considerare pentru monitorizarea copiilor.

### 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 chemopofilaxie separată.

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

#### Fertilitatea

Studiile efectuate la animale cu clorochină au evidențiat afectarea fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Nu există date privind efectele hidroxichlorochinei asupra fertilității 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 hidroxichlorochina 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).

Hidroxichlorochina poate agrava porfiriea.

Fosfolipidoză\*

\* Au fost raportate cazuri de fosfolipidoză indusă de hidroxichlorochină. Fosfolipidoza indusă medicamentos poate să apară în diferite sisteme de organe, cum sunt sistemul cardiac, renal sau muscular, cauzând toxicitate (vezi pct. 4.4).

##### *Tulburări psihice*

Frecvente: labilitate emoțională.

Mai puțin frecvente: nervozitate.

Cu frecvență necunoscută: comportament suicidal, psihoze, depresie, halucinații, agitație, confuzie, delir, manie și tulburări de somn.

##### *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 hidroxiclorochină. 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: leziuni hepatice induse de medicament (DILI) incluzând leziuni hepatocelulare, leziuni hepatice colestatice, hepatită acută, leziuni hepatocelulare/colestatice mixte și 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: eritem multiform, dermatită exfoliativă, sindrom Sweet și reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată tranzitorie medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), fotosensibilizare, pustuloză exantemică generalizată acută (PEGA), vezi pct. 4.4. PEGA trebuie diferențiată clar de psoriazis, deși hidroxiclorochina poate precipita exacerbările psoriazisului. Poate fi asociată cu febră și hiperleucocitoză.

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

*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:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.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 plasmatiche sau sanguine maxime sunt atinse în aproximativ 3 până la 4 ore. Biodisponibilitatea orală absolută medie este de 79% (Deviație Standard 12%) în condiții de post. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea orală a hidroxiclorochinei.

#### Distribuție

Hidroxiclorochina are un volum mare de distribuție (5500 l, atunci când se evaluează din concentrațiile sanguine, 44000 l atunci când se evaluează din concentrațiile plasmatiche), ca urmare a acumulării extensive în țesuturi (cum sunt ochi, rinichi, ficat și plămâni), 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 plasmatiche.

#### Biotransformare

Hidroxiclorochina este metabolizată, în principal, în N-dezetilhidroxiclorochină și alți doi metaboliți comuni cu clorochina, dezetilchlorochina și bidezetilchlorochina. *In vitro*, hidroxiclorochina este metabolizată de către CYP2C8, CYP3A4 și CYP2D6, ca și de către FMO-1 și MAO-A, fără implicarea majoră a unui singur CYP sau a unei enzime.

#### Eliminare

Hidroxiclorochina prezintă un profil de eliminare multi-fazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal lung, cuprins între 30 și 50 zile. Aproximativ 20-25% din doza de hidroxiclorochină este eliminată sub formă nemodificată în urină. După administrarea orală repetată cronică a 200 mg și 400 mg sulfat de hidroxiclorochină, o dată pe zi, la pacienți adulți cu lupus sau artrită reumatoidă, concentrațiile medii la starea de echilibru, în sânge, au fost de aproximativ 450-490 ng/ml și, respectiv, 870-970 ng/ml.

Farmacocinetica hidroxiclorochinei pare a fi lineară în intervalul de doze terapeutice de 200 până la 500 mg/zi.

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Efectul hidroxichlorochinei asupra altor medicamente*

*In vitro*, hidroxichlorochina nu prezintă potențial de a inhiba CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Hidroxichlorochina inhibă CYP2D6 și CYP3A4 *in vitro*. Un studiu privind interacțiunile a arătat că hidroxichlorochina este un inhibitor slab al CYP 2D6 (vezi pct. 4.5).

*In vitro*, hidroxichlorochina nu prezintă potențial semnificativ de a induce CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4.

*In vitro*, hidroxichlorochina nu a inhibat semnificativ transportorii principali BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OAT3. Hidroxichlorochina a inhibat glicoproteina P la concentrații mari (vezi pct. 4.5). *In vitro*, hidroxichlorochina are potențial de a inhiba transportorii OCT1, OCT2, MATE1 și MATE2-K.

#### Insuficiență renală

Nu este de așteptat ca insuficiența renală să modifice farmacocinetica hidroxichlorochinei la pacienții cu insuficiență renală, deoarece hidroxiclorochina este în special metabolizată și doar 20-25% din doza de hidroxiclorochină este eliminată nemodificată prin urină. Expunerea la hidroxiclorochină poate crește cu până la 46% la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii hidroxiclorochinei nu a fost evaluat printr-un studiu specific de farmacocinetică. Luând în considerare că hidroxiclorochina este în principal metabolizată, este

de așteptat ca expunerea la hidroxichlorochină să crească la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Vârstnici

Datele limitate disponibile cu privire la pacienții vârstnici cu artrită reumatoidă sugerează că expunerea la hidroxichlorochină rămâne în același interval ca cea observată la pacienții mai tineri.

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica hidroxichlorochinei la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Genotoxicitate/Carcinogenicitate

Conform studiilor efectuate, hidroxichlorochina nu este genotoxică. Nu sunt disponibile studii preclinice relevante cu privire la carcinogenitatea hidroxichlorochinei.

#### Toxicitate reproductivă

Sunt disponibile date limitate cu privire la teratogenitatea hidroxichlorochinei.

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 fetoși, 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 hidroxichlorochinei 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**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **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**

Martie 2025

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