

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxychloroquine sulfate Edest, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera:

Hydroksychlorochiny siarczan 200 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 35,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub szarawobiałe, w kształcie orzeszka ziemnego, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „H11” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie o przybliżonych wymiarach $12,80 \pm 0,05$ mm $\times$ $6,10 \pm 0,05$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

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

Produkt leczniczy jest również zalecany u osób dorosłych do stosowania w profilaktyce i leczeniu niepowikłanych zakażeń malarii (zimmicy) wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* i wrażliwy na chlorochinę szczep *P. falciparum*.

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

Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (w skojarzeniu z innymi terapiami) oraz tocznia rumieniowatego układowego i ogniskowego.

Produkt leczniczy jest również zalecany w profilaktyce i leczeniu niepowikłanych zakażeń malarii wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. owalne* i wrażliwy na chlorochinę szczep *P. falciparum*.

W wielu regionach stwierdza się obecność opornego na chlorochinę *P. falciparum* i coraz częściej opornego na chlorochinę *P. vivax*, co ogranicza przydatność hydroksychlorochiny na tych obszarach. Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych i lokalnych informacji dotyczących występowania oporności na leki przeciwmalaryczne (np. wytyczne WHO i wytyczne dotyczące zdrowia publicznego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Hydroksychlorochina działa w sposób skumulowany w organizmie pacjenta, i wymaga stosowania przez kilka tygodni w celu uzyskania efektów terapeutycznych w chorobach reumatoidalnych, natomiast niewielkie działania niepożądane mogą wystąpić stosunkowo wcześnie.

W przypadku chorób reumatycznych leczenie należy przerwać, jeśli brak poprawy po 6 miesiącach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Dawka początkowa: 400 mg w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych raz na dobę. Leczenie należy prowadzić od 6 do 8 tygodni przed dokonaniem oceny wyniku leczenia. Jeśli u pacjenta występuje dobra odpowiedź, dawkę dobową można zmniejszyć po trzech miesiącach leczenia.

Dawka podtrzymująca: 200 mg na dobę, a później ewentualnie 200 mg co drugi dzień.

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dzieci i młodzież

Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną i nie należy przekraczać dawki 6,5 mg/kg mc./dobę na podstawie prawidłowej masy ciała. Dlatego tabletki 200 mg nie jest odpowiednia do stosowania u dzieci o prawidłowej masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Toczeń rumieniowaty układowy i ogniskowy

Dorośli

Dawka początkowa: od 400 mg (w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych) do 600 mg (w pojedynczej dawce lub w dwóch lub trzech podzielonych dawkach) raz na dobę (przez kilka tygodni, jeśli to konieczne). Maksymalna dawka nie może przekraczać 6,5 mg/kg mc./dobę.

Dawka podtrzymująca: od 200 mg do 400 mg w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną i nie należy przekraczać dawki 6,5 mg/kg mc./dobę na podstawie prawidłowej masy ciała. Dlatego tabletki 200 mg nie jest odpowiednia do stosowania u dzieci o prawidłowej masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Fotodermatozy

Dorośli

Zwykle wystarczająca jest dawka 400 mg na dobę w pojedynczej dawce lub w dwóch podzielonych dawkach raz na dobę.

Leczenie należy stosować w okresach maksymalnej ekspozycji na światło.

Malaria

Profilaktyka malarii

Profilaktykę należy rozpocząć na tydzień przed przybyciem do obszaru, na którym występuje malaria, i kontynuować przez cztery tygodnie po opuszczeniu tego obszaru.

Dorośli

400 mg na tydzień tego samego dnia każdego tygodnia.

Dzieci

Tygodniowa dawka profilaktyczna wynosi 6,5 mg/kg mc., jednak nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych, niezależnie od masy ciała dziecka. Dlatego tabletki 200 mg nie jest odpowiednia do stosowania u dzieci o prawidłowej masie ciała mniejszej niż 31 kg (patrz punkt 4.3).

Leczenie ostrego napadu niepowikłanej malarii

Dorośli

Początkowa dawka wynosi 800 mg a następnie po upływie od 6 do 8 godzin należy podać dawkę 400 mg, a następnie dawkę 400 mg na dobę przez dwa kolejne dni (łącznie 2 gramy hydroksychlorochiny siarczanu).

W leczeniu napadu zakażenia *Plasmodium falciparum* i ostrego napadu zakażenia *Plasmodium vivax* do supresji wystarczająca jest pojedyncza dawka 800 mg.

Podczas przepisywania leczenia należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne i lokalne informacje o występowaniu oporności na leki przeciwmalaryczne. Przykłady takich informacji obejmują wytyczne WHO i wytyczne dotyczące zdrowia publicznego.

Leczenie zakażeń *Plasmodium malariae*, *P. vivax* i *P. ovale* powinno być zakończone leczeniem 8-aminochinoliny w celu wyeliminowania fazy pozaerytrocytowej cyklu plasmodium.

Dzieci

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

Całkowita dawka do 2 gramów jest podawana w ciągu trzech dni w następującym schemacie:

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z pogorszoną czynnością nerek i wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Każdą dawkę należy przyjąć po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne 4-aminochinoliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- miastenia
- współistniejąca makulopatia
- barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
- wiek poniżej 6 lat (tabletki 200 mg nie są dostosowane do podawania u pacjentów o masie ciała poniżej 31 kg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retinopatia

- U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hydroxychloroquine sulfate Edest. Następnie badania okulistyczne należy powtarzać nie rzadziej niż co 6 miesięcy.
- Toksyczny wpływ na siatkówkę jest w dużej mierze zależny od dawki. Ryzyko uszkodzenia siatkówki jest małe w przypadku dawek dobowych do 6,5 mg/kg mc. Przekroczenie zalecanej dawki gwałtownie zwiększa ryzyko toksycznego działania na siatkówkę.

Badanie powinno obejmować badanie ostrości widzenia i widzenie barw, dokładne badanie oftalmoskopowe, dokładne badanie dna oka oraz badanie centralnego pola widzenia z użyciem czerwonego punktu.

Badania należy powtarzać częściej i dostosować do pacjentów w następujących przypadkach:

- dawka dobową przekracza 6,5 mg/kg mc u szczupłej osoby. Używanie bezwzględnej masy ciała do ustalenia dawki może prowadzić do przedawkowania u pacjentów otyłych.
- niewydolność nerek
- pogorszenie ostrości widzenia
- wiek powyżej 65 lat
- dawka skumulowana przekraczająca 200 g.

Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Hydroxychloroquine sulfate Edest u każdego pacjenta, u którego rozwinęły się zaburzenia widzenia barw, ubytek pola widzenia lub inne nieprawidłowości, których nie wyjaśniono trudnościami akomodacji oka (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być nadal objęci obserwacją, ponieważ zmiany w siatkówce i zaburzenia widzenia mogą postępować nawet po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z lekami o znanym działaniu indukującym toksyczny wpływ na siatkówkę, np. z tamoksyfenem.

Hipoglikemia

Hydroksychlorochina może wywołać ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, która może zagrażać życiu u pacjentów leczonych lub nieleczonych lekami przeciwcukrzycowymi. Pacjenci leczeni hydroksychlorochiną powinni zostać poinformowani o tym ryzyku oraz o przedmiotowych i podmiotowych objawach klinicznych związanych z hipoglikemią. Jeśli w czasie leczenia hydroksychlorochiną u pacjenta wystąpią objawy kliniczne świadczące o hipoglikemii, należy oznaczyć u niego stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zmienić leczenie.

Podczas leczenia hydroksychlorochiną mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że hydroksychlorochina może wydłużać odstęp QTc u niektórych pacjentów.

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

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- zaburzenia proarytmiczne, np. bradykardia (częstość rytmu serca < 50 uderzeń/min),
- epizody arytmii komorowej w wywiadzie,
- nieskorygowana hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia,
- i równoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to powodować zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, czasami ze skutkiem śmiertelnym.

Poziom wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć wraz ze wzrostem stężenia substancji czynnej. Z tego względu nie należy przekraczać zalecanej dawki (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli podczas leczenia chlorochiną pojawią się objawy zaburzeń rytmu serca, należy przerwać podawanie leku i wykonać u pacjenta badanie EKG.

Kardiomiopatia i (lub) przewlekła kardiotoksyczność

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną opisywano przypadki kardiomiopatii powodującej niewydolność serca, prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu (patrz punkty 4.8 i 4.9). Zaleca się okresową obserwację kliniczną pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów kardiomiopatii. Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy kardiomiopatii, należy przerwać podawanie leku. W przypadku rozpoznania zaburzeń przewodzenia serca (bloku odnogi pęczka Hisa i(lub) bloku przedsionkowo-komorowego) oraz przerostu obu komór należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem przewlekłej toksyczności (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Hydroxychloroquine sulfate Edest u pacjentów stosujących leki, które mogą powodować niepożądane reakcje oczne lub skórne.

Inne badania kontrolne w trakcie długotrwałego leczenia

U pacjentów stosujących długotrwałe leczenie dawka dobową powinna być utrzymywana na jak najniższym poziomie. Górna granica wynosi 400 mg/dobę/rok, co odpowiada dawce 6 mg/kg mc.

Należy również zachować ostrożność, gdy leczenie jest stosowane u następujących sytuacjach:

- pacjenci z chorobą wątroby lub nerek oraz pacjenci przyjmujący leki o których wiadomo, że wpływają na te narządy. Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).
- pacjenci z ciężkimi chorobami przewodu pokarmowego, neurologicznymi lub chorobami krwi.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na chininę, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, u pacjentów z porfirią skórą późną, która może ulec zaostrzeniu w wyniku leczenia hydroksychlorochiną, oraz u pacjentów z łuszczycą, ponieważ wydaje się, że hydroksychlorochina zwiększa ryzyko pojawienia się reakcji skórnych.

U pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy okresowo przeprowadzać badanie krwi (pełna morfologia krwi), a w razie pojawienia się nieprawidłowości, leczenie hydroksychlorochiną należy przerwać (patrz punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy okresowo przeprowadzać badania czynności mięśni szkieletowych i odruchów ścięgniastych. Jeśli wystąpi osłabienie, lek należy odstawić (patrz punkt 4.8).

Ototoksyczność

Ototoksyczność spowodowana przez hydroksychlorochinę występuje bardzo rzadko, jednak może być nieodwracalna (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku oraz rozważyć obserwację pacjentów z przypadkami zaburzeń przedsionka ucha wewnętrznego występującymi w wywiadzie lub obecnie.

Malaria

Hydroksychlorochina nie jest skuteczna wobec opornych na chlorochinę szczepów *P. falciparum* i *P. vivax* i nie działa przeciwko postaciom pozaerytocytowym *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*.

Należy unikać długotrwałego stosowania u dzieci w ramach profilaktyki malarii.

Zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne

W bardzo rzadkich przypadkach U niektórych pacjentów leczonych hydroksychlorochiną notowano zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne (patrz punkt 4.8). Zaburzenia psychiczne, stanowiące działanie niepożądane, zwykle występowały w ciągu miesiąca po rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną — występowały także u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono takich zaburzeń. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zgłosił się po pomoc medyczną, jeśli w trakcie leczenia wystąpią u niego objawy zaburzeń psychicznych.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W trakcie leczenia hydroksychlorochiną notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN). Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja skórna, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ te choroby mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o ciężkich reakcjach skórnych, należy natychmiast przerwać leczenie hydroksychlorochiną i rozważyć inne leczenie.

Dzieci

Małe dzieci są szczególnie wrażliwe na toksyczne działania pochodnych 4-aminochinoliny. Z tego względu pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania produktu leczniczego Hydroksychloroquine sulfate Edest w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Zgłaszano, że siarczan hydroksychlorochiny zwiększa stężenie digoksyny w osoczu. Należy ściśle monitorować stężenie digoksyny w surowicy u pacjentów otrzymujących obydwa leki równocześnie.

Chlorochina może zmniejszać odpowiedź przeciwciał na szczepionkę przeciw wściekliźnie. Przy jednoczesnym stosowaniu chlorochiny nie zaleca się podskórnego podawania szczepionki przeciwko wściekliźnie. Odpowiedź po podaniu domięśniowym jest ogólnie uważana za wystarczającą.

Leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca
Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, na przykład leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne i niektóre leki przeciwzakazne, ze względu na zwiększone ryzyko arytmii komorowej (patrz punkty 4.4 i 4.9). Nie należy stosować halofantryny równocześnie z hydroksychlorochiną.

Zgłaszano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu podczas równoczesnego podawania cyklosporyny i hydroksychlorochiny.

Hydroksychlorochina może zwiększać wrażliwość na epizody padaczkowe. Równoczesne stosowanie hydroksychlorochiny z lekami przeciwmalarycznymi o znanym działaniu obniżającym próg drgawkowy (np. meflochina) może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

Działanie leków przeciwpadaczkowych może być zmniejszone w przypadku równoczesnego podawania z hydroksychlorochiną.

Hydroksychlorochina może nasilać działanie leczenia hipoglikemizującego; konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub leku przeciwcukrzycowego.

Hydroksychlorochina hamuje aktywność CYP2D6. Nie zaleca się równoczesnego stosowania substancji czynnych hamujących aktywność CYP2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko. Na podstawie umiarkowanej ilości danych dotyczących kobiet w okresie ciąży (od 300 do 1000 ciąż) nie stwierdzono, aby hydroksychlorochina powodowała wady wrodzone czy też miała toksyczny wpływ na płody/norodki podczas stosowania profilaktycznego.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Chlorochinę będącą pochodną chininy uważa się za bezpieczną u kobiet w okresie ciąży w zalecanych dawkach stosowanych w profilaktyce (i leczeniu) malarii. Po długotrwałym codziennym stosowaniu chlorochiny w dużych dawkach przez kobiety w okresie ciąży obserwowano sporadyczne działania niepożądane (nieprawidłowości ślimakowo-przedsionkowe i siatkówki), których nie potwierdzono w większych badaniach. Chociaż działań tych nie opisano w przypadku stosowania hydroksychlorochiny, to jednak codzienne stosowanie hydroksychlorochiny w dużych dawkach (na przykład w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów i w leczeniu ostrego napadu malarii) powinno odbywać się wyłącznie w ścisłym wskazaniu i jeśli ryzyko związane z przerwaniem leczenia jest większe niż możliwe ryzyko dla płodu.

Kobiety w okresie ciąży mogą stosować hydroksychlorochinę w profilaktyce malarii, ponieważ nie wykazano niekorzystnego wpływu na płód podczas stosowania dawek profilaktycznych.

Karmienie piersią

Hydroksychlorochina przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane dotyczące niemowląt podczas długotrwałego stosowania są bardzo ograniczone. Lekarz przepisujący powinien wziąć pod uwagę możliwe ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem produktu leczniczego podczas karmienia piersią, biorąc pod uwagę wskazania i czas trwania leczenia.

W przypadku dawkowania raz w tygodniu, np. w profilaktyce malarii, ilość hydroksychlorochiny dostępna dla niemowlęcia jest znacznie zmniejszona, a prawdopodobieństwo kumulacji i działania toksycznego jest znacznie mniejsze. W przypadku stosowania w profilaktyce malarii hydroksychlorochina może być stosowana podczas karmienia piersią. Pomimo, że nie uważa się za szkodliwe karmienia piersią podczas leczenia w ramach profilaktyki malarii, to jednak ilość leku, która przenika do mleka, jest niewystarczająca do zapewnienia działania profilaktycznego u dziecka.

Płodność

Brak dostępnych informacji na temat wpływu hydroksychlorochiny siarczanu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano przypadki zaburzeń akomodacji oka wkrótce po rozpoczęciu leczenia, które mogą powodować niewyraźne widzenie, i dlatego należy ostrzec pacjentów, aby nie kierowali pojazdami i nie obsługiwali maszyn. Ponadto mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Jeśli objawy nie ustępują samoistnie, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją dotyczącą częstości występowania. Kategorie częstości występowania w przypadku każdej reakcji niepożądanej przedstawiono zgodnie z poniższą konwencją:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Mielosupresja		Niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytoza, leukopenia, małopłytkowość, przyspieszenie wystąpienia lub zaostrzenie porfirii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne				Psychoza		zachowania samobójcze, psychoza, depresja, omamy, niepokój, pobudzenie, splątanie, urojenia, mania i zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego				Drgawki		Zaburzenia emocjonalne, bóle głowy, zaburzenia pozapiramidowe np. dystonia, dyskineza, drgawki (patrz punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia oka				Retinopatia ze zmianami postrzegania barw i wpływem na pole widzenia ¹		Pacjenci ze zmianami w siatkówce mogą początkowo być bezobjawowi lub mogą widzieć mroczki z pierścieniami typu przyśrodkowego, okołosrodkowego, mroczki skroniowe i mogą nieprawidłowo widzieć barwy. Zmiany rogówki, w tym obrzęk i zmętnienie ² . Niewyraźne widzenie w związku z zaburzeniami akomodacji ³
Zaburzenia ucha i błędnika					Utrata słuchu (nieodwracalna)	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i szumy uszne
Zaburzenia serca				Kardiomiopatia, która może powodować niewydolność krążenia, w kilku przypadkach zakończoną zgonem. Odchylenia załamka T w EKG.		Zaburzenia przewodzenia i blok odnogi pęczka Hisa i (lub) blok przedsionkowo-komorowy (patrz punkt 4.4) Przerost obu komór (patrz punkt 4.4) Wydłużenie odstępu QT u pacjentów z grupy ryzyka, które może prowadzić do arytmii (<i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy) (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności, biegunka, ból brzucha ⁴	Wymioty ⁴		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, piorunująca niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka			Rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, zespół Sweeta i ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), patrz punkt 4.4. Należy odróżnić AGEP od łuszczycy, choć hydroksychlorochina może wywoływać napady łuszczycy. Stosowanie produktu może wiązać się z występowaniem gorączki i hiperleukocytozy. Pozytywny skutek przynosi zazwyczaj odstawienie hydroksychlorochiny.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Miopatia ⁵ neuromiopia prowadząca do postępującego osłabienia i zaniku grup mięśni proksymalnych. Można zaobserwować związane z tym łagodne zmiany czuciowe, zahamowanie odruchów ścięgnistych i zaburzenia przewodnictwa nerwowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i skurcz oskrzeli.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Podczas długotrwałej terapii strukturalnie pokrewnym fosforanem chlorochiny wystąpiła odwracalna fosfolipidoza (zwiększone gromadzenie się wewnątrzko morkowych fosfolipidów) , w tym fosfolipidoza nerkowa. W takim przypadku zaburzenia czynności nerek mogą być nasilone.	

¹ We wczesnej postaci jest odwracalne po odstawieniu hydroksychlorochiny. Jednak jeśli pozwoli się na rozwinięcie, może wystąpić ryzyko progresji, nawet po odstawieniu leku.

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

³ Działanie jest zależne od dawki i odwracalne.

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

⁵ Działanie może być odwracalne, jeśli leczenie zostanie przerwane, jednak powrót do zdrowia może potrwać wiele miesięcy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie pochodnych 4-aminochinoliny jest szczególnie niebezpieczne u niemowląt. Nawet niewielkie dawki, wynoszące 1–2 g, okazywały się śmiertelne.

Objawy

Objawami przedawkowania mogą być: bóle głowy, zaburzenia widzenia, zapaść sercowo-naczyniowa, drgawki, hipokaliemia, zaburzenia rytmu i przewodzenia, w tym wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy i migotanie komór, a następnie nagłe i potencjalnie śmiertelne zatrzymanie oddechu i zatrzymanie akcji serca. Konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska, ponieważ działania te mogą pojawić się wkrótce po przedawkowaniu.

Przy poważnym zatruciu może wystąpić kompleks QRS o zwiększonej szerokości, bradyarytmie, rytm węzłowy, wydłużenie odstępu QT, blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz komorowy, *torsade de pointes*, migotanie komór.

Postępowanie

Jeśli od przyjęcia nie upłynęła godzina, żołądek należy natychmiast opróżnić, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Węgiel aktywowany w dawce co najmniej pięciokrotnie przekraczającej przyjętą dawkę może hamować dalsze wchłanianie, jeśli zostanie wprowadzony do żołądka przez zgłębnik, po płukaniu i w ciągu 30 minut od przyjęcia.

W przypadkach przedawkowania należy rozważyć pozajelitowe podanie diazepamu; wykazano, że jest on korzystny w odwracaniu kardiotoksyczności powodowanej przez chlorochinę.

Konieczne może być zapewnienie wspomagania oddychania i rozważenie potrzeby intubacji lub tracheotomii. Wstrząs należy leczyć przez podanie płynu (w razie potrzeby za pomocą preparatów zwiększających objętość osocza) z centralnym monitorowaniem ciśnienia żylnego. W ciężkich przypadkach należy rozważyć podanie dopaminy.

Pacjent, który przeżył ostrą fazę i nie ma objawów, powinien być objęty ścisłą obserwacją przez co najmniej 6 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwmalaryczne, pochodne aminochinoliny
Kod ATC: P01BA02

Leki przeciwmalaryczne, takie jak chlorochina i hydroksychlorochina, mają szereg działań farmakologicznych, które mogą uczestniczyć w ich działaniu terapeutycznym w leczeniu choroby reumatycznej, jednak rola każdego z nich nie jest znana. Należą do nich interakcja z grupami sulfydrylowymi, zakłócanie aktywności enzymów (w tym fosfolipazy, reduktazy NADH-cytochromu C, cholinesterazy, proteaz i hydrolaz), wiązanie z DNA, stabilizacja błon lizosomalnych, hamowanie tworzenia prostaglandyn, hamowanie chemotaksji komórek wielojądrzastych z fagocytozą, możliwe zakłócanie wytwarzania interleukiny 1 z monocytów i hamowanie uwalniania nadtlenu przez neutrofile. Stężenie w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych i wzrost pH w tych pęcherzykach może być przyczyną działania przeciwpierwotniakowego i przeciwrumatycznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Hydroksychlorochina jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Średnia biodostępność wynosi około 74%.

Dystrybucja

Hydroksychlorochina ulega rozległej dystrybucji w organizmie i kumuluje się w komórkach krwi i innych tkankach, np. w wątrobie, płucach, nerkach i w oczach. Ilość wykryta w osoczu jest związana do 50% z białkami osocza.

Metabolizm

Hydroksychlorochina jest częściowo przekształcana do czynnych metabolitów w wyniku etylacji w wątrobie i eliminowana głównie za pośrednictwem nerek, od 23 do 25% w postaci niezmienionej, a także za pośrednictwem żółci.

Eliminacja

Wydalanie przebiega powoli, końcowy okres półtrwania leku w fazie eliminacji wynosi 50 dni w krwi pełnej i 32 dni w osoczu.

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko oraz prawdopodobnie przenika do mleka matki w postaci chlorochiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Talk
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll Barcelona s/n,
Edifici Est, 6th Floor,
08039 Barcelona, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr : 26113

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Listopad 2020.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Styczeń 2021