

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

плаквеніл[®]

(PLAQUENIL)

Склад:

діюча речовина: гідроксихлорохін;

1 таблетка містить гідроксихлорохіну сульфату 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат; *оболонка:* Opadry OY-L-28900 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, лактози моногідрат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з плоскими краями, з маркуванням «HCQ» з одного боку та «200» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антипаразитарні лікарські засоби. Антималарійні засоби. Амінохіноліни. Гідроксихлорохін. Код АТХ P01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антималарійні препарати, такі як хлорохін та гідроксихлорохін, чинять кілька фармакологічних дій, що зумовлюють їхній терапевтичний ефект при лікуванні ревматичних захворювань, хоча роль кожного з цих механізмів залишається невідомою. Ці ефекти включають взаємодію з сульфгідрильними групами, зміну активності ферментів (в тому числі фосфоліпази, НАДН-цитохром-С-редуктази, холінестерази, протеаз та гідролаз), зв'язування з ДНК, стабілізацію лізосомальних мембран, інгібування вироблення простагландину, інгібування хемотаксису та фагоцитозу поліморфноядерних клітин, можливий вплив на продукування моноцитами інтерлейкіну-1 та інгібування вивільнення нейтрофілами супероксиду.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому пікові концентрації в крові або плазмі крові досягаються приблизно через 3–4 години. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування натще становить 79% (СВ 12 %). Прийом їжі не впливає на оральну біодоступність гідроксихлорохіну.

Розподіл

Гідроксихлорохін має великий об'єм розподілу (5 500 л в крові, 44 000 л в плазмі) внаслідок великого накопичення в тканинах (таких як очі, нирки, печінка та легені) та демонструє накопичення в клітинах крові зі співвідношенням вмісту в цільній крові та плазмі 7,2. Приблизно 50% гідроксихлорохіну зв'язано з білками плазми.

Метаболізм

Гідроксихлорохін в основному метаболізується до N-десетилгідроксихлорохіну та двох інших метаболітів, спільних з хлорохіном, десетилхлорохіну та бідесетилхлорохіну. *In vitro* гідроксихлорохін метаболізується переважно CYP2C8, CYP3A4 і CYP2D6, а також FMO-1 MAO-A без значного залучення окремого CYP або фермента.

Елімінація

Гідроксихлорохін має багатоетапний профіль елімінації з тривалим кінцевим періодом напіввиведення, що становить від 30 до 50 днів. Приблизно 20–25% дози гідроксихлорохіну виводиться з сечею у вигляді незміненого препарату. Після тривалого повторного перорального застосування гідроксихлорохіну сульфату у дозі 200 мг та 400 мг один раз на добу дорослими пацієнтами із вовчаком або ревматоїдним артритом середня концентрація у крові у рівноважному стані становила 450–490 нг/мл та 870–970 нг/мл відповідно.

Фармакокінетика гідроксихлорохіну є лінійною у діапазоні терапевтичних доз від 200 до 500 мг на добу.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив гідроксихлорохіну на інші лікарські засоби

In vitro гідроксихлорохін не має потенціалу для інгібування CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C19. Гідроксихлорохін інгібує CYP2D6 та CYP3A4 *in vitro*. Дослідження взаємодії продемонструвало, що гідроксихлорохін є слабким інгібітором CYP2D6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro гідроксихлорохін не має значного потенціалу для індукції CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4. *In vitro* гідроксихлорохін суттєво не інгібував основні транспортери BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 та OAT3. Гідроксихлорохін у високих концентраціях інгібував Р-глікопротеїн (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). *In vitro* гідроксихлорохін потенційно може інгібувати транспортери OCT1, OCT2, MATE1 та MATE2-K.

Порушення функції нирок

Не очікується, що порушення функції нирок суттєво змінить фармакокінетику гідроксихлорохіну у пацієнтів із порушенням функції нирок, оскільки гідроксихлорохін переважно метаболізується і лише 20–25 % дози гідроксихлорохіну виводиться у незміненому вигляді із сечею. Можливе збільшення експозиції гідроксихлорохіну на 46 % у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ

«Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику гідроксихлорохіну не оцінювався у спеціальному дослідженні фармакокінетики. З огляду на те, що гідроксихлорохін переважно метаболізується, у пацієнтів із порушенням функції печінки очікується зростання експозиції гідроксихлорохіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів літнього віку з ревматоїдним артритом дають змогу припустити, що експозиція гідроксихлорохіну залишається у тому ж діапазоні, що й у пацієнтів молодшого віку.

Діти

Фармакокінетика гідроксихлорохіну у дітей (віком до 18 років) не вивчалася.

Доклінічні дані з безпеки

Генотоксичність/канцерогенність

На підставі проведених досліджень не виявлено генотоксичності гідроксихлорохіну. Відповідні неклінічні дослідження канцерогенності гідроксихлорохіну відсутні.

Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства

Гідроксихлорохін проникає крізь плаценту. У дослідженнях на мишах і мавпах, які не передбачають дотримання вимог належної лабораторної практики, було продемонстровано, що трансплацентарний трансфер хлорохіну, речовини, похідної від гідроксихлорохіну, відбувається з накопиченням у тканинах очей і вуха плода. Високі дози препарату хлорохін, які отримували вагітні щури, виявилися фетотоксичними і спричиняли анофтальмію та мікрофтальмію. Дослідження на щурах показали, що препарат хлорохін знижує секрецію тестостерону, масу яєчка та придатка і призводить до зростання кількості аномальних сперматозоїдів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Лікування ревматоїдного артриту, дискоїдного та системного червоного вовчака, а також дерматологічних захворювань, причиною виникнення або погіршення перебігу яких є дія сонячного світла.

Педіатрична популяція

Лікування ювенільного ідіопатичного артриту (в комбінації з іншими лікарськими засобами), дискоїдного та системного червоного вовчака.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до сполук 4-амінохіноліну.
- Макулопатія, яка діагностована до початку лікування препаратом Плаквеніл®.
- Вік менше 6 років (таблетки по 200 мг неприйнятні до застосування пацієнтам з масою тіла < 35 кг) або ідеальна маса тіла < 31 кг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
-

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Лікарські засоби з відомим ефектом подовження інтервалу QT / потенціалом спричиняти серцеву аритмію. Гідроксихлорохін необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби з відомим ефектом подовження інтервалу QT, такі як протиаритмічні препарати класів IA і III, трициклічні антидепресанти, антипсихотики, деякі протиінфекційні препарати (антибактеріальні засоби, такі як фторхінолони, наприклад моксифлоксацин, макроліди, наприклад азитроміцин, антиретровірусні засоби, такі як саквінавір, протигрибкові засоби, такі як флуконазол, антипаразитарні лікарські засоби, такі як пентамідин), в зв'язку з підвищенням ризику розвитку шлуночкової аритмії (див. розділи «Особливості застосування», «Передозування» і «Побічні реакції»). Галофантрин не слід призначати разом із гідроксихлорохіном.

Оскільки гідроксихлорохін може посилити ефект гіпоглікемічного лікування, може бути потрібне зниження дози інсуліну або антидіабетичних засобів (див. також «Гіпоглікемія» у розділі «Особливості застосування» і розділ «Побічні реакції»).

Одночасне застосування гідроксихлорохіну та антималярійних препаратів, для яких відомий ефект зниження судомного порогу (наприклад мефлохіну), може збільшувати ризик розвитку судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Можливе зниження ефективності протиепілептичних лікарських засобів при їхньому одночасному застосуванні з гідроксихлорохіном.

За можливості слід уникати одночасного застосування препарату з лікарськими засобами, які мають окулотоксичний (див. також «Ретинопатія» у розділі «Особливості застосування») або гемотоксичний потенціал через потенційний адитивний ефект (див. розділ «Побічні реакції»).

Існує теоретичний ризик інгібування внутрішньоклітинної активності α -галактозидази при одночасному застосуванні гідроксихлорохіну та агалсидази.

Гідроксихлорохіну сульфат також може вступати у деякі взаємодії, відомі для хлорохіну, навіть якщо конкретних повідомлень про це не надходило. До них належать: посилення безпосередньої блокуючої дії аміноглікозидних антибіотиків на нервово-м'язовий синапс; антагонізм дії неостигміну та піридостигміну; зменшення утворення антитіл у відповідь на первинну імунізацію інтрадермальною людською диплоїдноклітинною антирабічною вакциною.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на гідроксихлорохін

Антацидні засоби та каолін

Одночасне застосування з магнієвмісними антацидними засобами або каоліном може призводити до зниження абсорбції хлорохіну. Тому, за даними екстраполяції, гідроксихлорохін слід вводити окремо від антацидних засобів та каоліну з інтервалом як мінімум дві години.

Інгібітори або індуктори CYP

In vitro гідроксихлорохін метаболізується переважно CYP2C8, CYP3A4 і CYP2D6 без значного залучення окремого CYP. Одночасне застосування циметидину, неселективного інгібітору CYP, спричиняло збільшення впливу хлорохіну вдвічі. За відсутності досліджень лікарської взаємодії *in vivo* рекомендується дотримуватися обережності (наприклад, здійснювати моніторинг побічних ефектів) при одночасному застосуванні циметидину або сильних інгібіторів CYP2C8 та/або CYP3A4 або CYP2D6 (таких як гемфіброзил, клопідогрел, ритонавір, ітраконазол, кларитроміцин, грейпфрутовий сік, флуоксетин, пароксетин, хінідин).

Повідомлялося про недостатню ефективність гідроксихлорохіну при одночасному застосуванні з рифампіцином, сильним індуктором CYP2C8 та CYP3A4. Рекомендується дотримуватися обережності (наприклад, здійснювати моніторинг ефективності) при одночасному застосуванні з сильними індукторами CYP2C8 та/або CYP3A4 (такими як рифампін, звіробій, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн).

Вплив гідроксихлорохіну на інші лікарські засоби

Субстрати Р-глікопротеїну

У високих концентраціях гідроксихлорохін пригнічує Р-глікопротеїн *in vitro*. Отже, існує ймовірність збільшення концентрації субстратів Р- глікопротеїну при одночасному застосуванні з гідроксихлорохіном. При одночасному застосуванні дигоксину та гідроксихлорохіну повідомлялося про підвищений рівень дигоксину в сироватці крові. Рекомендується дотримуватися обережності (наприклад, здійснювати моніторинг побічних ефектів або концентрації в плазмі, якщо це доречно) при одночасному застосуванні з субстратами Р-глікопротеїну з вузьким терапевтичним діапазоном (такими як дигоксин, дабігатран).

Субстрати CYP2D6

Гідроксихлорохін інгібує CYP2D6 *in vitro*. У пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін і одноразову дозу метопрололу для фенотипування CYP2D6, C_{max} і AUC метопрололу збільшувалися в 1,7 раза, що свідчить про те, що гідроксихлорохін є слабким інгібітором CYP2D6. Рекомендується дотримуватись обережності (наприклад, здійснювати моніторинг побічних реакцій або концентрації в плазмі крові, якщо це доречно) при одночасному застосуванні субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним діапазоном (таких як флекаїнід, пропafenон).

Субстрати CYP3A4

Гідроксихлорохін інгібує CYP3A4 *in vitro*. Повідомлялося про підвищення рівня циклоспорину (субстрату CYP3A4 та Р-глікопротеїну) у плазмі крові при одночасному застосуванні циклоспорину та гідроксихлорохіну. За відсутності досліджень взаємодії *in vivo* з чутливими

субстратами СYP3A4 рекомендується дотримуватися обережності (наприклад, здійснювати моніторинг побічних реакцій) при одночасному застосуванні субстратів СYP3A4 (таких як циклоспорин, статини) з гідроксихлорохіном.

Празиквантел

У дослідженні лікарської взаємодії при однократному застосуванні досліджуваного засобу хлорохін знижував біодоступність празиквантелу. Наразі невідомо, чи спостерігатиметься подібний ефект при одночасному застосуванні гідроксихлорохіну і празиквантелу. Екстраполюючи ці дані з огляду на подібність структури та фармакокінетичних параметрів між гідроксихлорохіном та хлорохіном, можна очікувати розвитку подібного ефекту і для гідроксихлорохіну.

-

Особливості застосування.

Ретинопатія.

Перед початком курсу лікування препаратом Плаквеніл® усім пацієнтам необхідно пройти офтальмологічне обстеження. Надалі таке обстеження слід проводити принаймні кожні 12 місяців.

Токсичні реакції з боку сітківки очей є переважно дозозалежними. Ризик ураження сітківки є низьким при застосуванні добових доз до 6,5 мг/кг маси тіла. Перевищення рекомендованої добової дози збільшує ризик виникнення токсичних реакцій з боку сітківки.

Під час офтальмологічного обстеження необхідно перевірити гостроту зору, провести ретельну офтальмоскопію та фундоскопію, а також дослідження центрального поля зору з червоною мішенню та колірного зору.

Обстеження слід проводити частіше, адаптувавши його до особливостей окремого пацієнта, у таких випадках:

- добова доза препарату перевищує 6,5 мг на 1 кг ідеальної (не збільшеної) маси тіла; використання показника фактичної маси тіла під час розрахунку дози препарату для хворих з ожирінням може призвести до передозування;
- ниркова недостатність;
- гострота зору нижче 6/8;
- вік понад 65 років;
- кумулятивна доза більше 200 г.

Лікування препаратом Плаквеніл® слід негайно відмінити, якщо у пацієнта спостерігаються пігментні порушення, дефекти поля зору або інші відхилення від норми, які не можна пояснити порушенням акомодатції (див. також розділ «Побічні реакції»). Необхідно продовжувати спостереження за станом таких хворих, оскільки зміни з боку сітківки і порушення зору можуть прогресувати навіть після відміни препарату (див. також розділ «Побічні реакції»).

Не рекомендується застосовувати гідроксихлорохін одночасно з лікарськими засобами з

відомою здатністю викликати токсичні реакції з боку сітківки, такими як тамоксифен.

Подовження інтервалу QT. Гідроксихлорохін має потенціал подовжувати інтервал QTс у пацієнтів зі специфічними факторами ризику. Гідроксихлорохін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з вродженим або задокументованим набутим подовженням інтервалу QT та/або відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- захворювання серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда);
- проаритмічні стани, наприклад брадикардія (< 50 уд/хв);
- наявність в анамнезі шлуночкових порушень ритму;
- некоригована гіпокаліємія та/або гіпомагніємія;
- одночасне застосування із засобами, що подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), оскільки це може призводити до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій.

Вираженість подовження інтервалу QT може збільшуватися зі збільшенням концентрації препарату. У зв'язку з цим не слід перевищувати рекомендовану дозу (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Якщо протягом лікування гідроксихлорохіном спостерігаються ознаки серцевих аритмій, лікування слід припинити та виконати ЕКГ.

Хронічні прояви токсичності з боку серця. Повідомлялося про випадки кардіоміопатії, що призводила до розвитку серцевої недостатності, інколи з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Плаквеніл® (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Тому рекомендується клінічний моніторинг для виявлення ознак і симптомів кардіоміопатії. У разі розвитку кардіоміопатії застосування препарату Плаквеніл® слід припинити. У разі діагностики порушень провідності (блокада ніжок пучка Гіса / атріовентрикулярна блокада), а також бівентрикулярної гіпертрофії необхідно розглянути питання хронічної токсичності препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші застереження

З обережністю слід застосовувати препарат хворим, які приймають ліки, що можуть викликати побічні реакції з боку органів зору чи шкіри. Препарат слід також з обережністю застосовувати:

- пацієнтам із захворюванням печінки або нирок, а також пацієнтам, які приймають ліки, що можуть негативно вплинути на функцію цих органів. У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок або печінки необхідно визначати рівень гідроксихлорохіну у плазмі крові та корегувати дозу препарату відповідним чином;
- пацієнтам із тяжкими шлунково-кишковими, неврологічними та гематологічними захворюваннями.

Інший моніторинг при тривалому лікуванні препаратом.

У пацієнтів, які приймають препарат упродовж тривалого часу, необхідно періодично проводити розгорнутий загальний аналіз крові. При виявленні патологічних змін застосування препарату

Плаквеніл® слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

У всіх пацієнтів, які приймають препарат упродовж тривалого часу, необхідно періодично проводити оцінку функції скелетних м'язів та сухожильних рефлексів. При виникненні м'язової слабкості препарат слід відмінити (див. розділ «Побічні реакції»).

З обережністю слід застосовувати препарат для лікування пацієнтів, чутливих до хініну, які мають дефіцит глюкози-6-фосфатдегідрогенази, хворим, які страждають на хронічну гематопорфірію, оскільки перебіг цих захворювань під впливом гідроксихлорохіну може загострюватися, а також хворим на псоріаз, оскільки зростає ризик виникнення шкірних реакцій.

Тяжкі шкірні побічні реакції. Під час лікування гідроксихлорохіном повідомлялося про випадки виникнення тяжких шкірних побічних реакцій, включаючи реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнтам із серйозними дерматологічними реакціями може бути потрібна госпіталізація, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати летальний наслідок. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про тяжкі шкірні реакції, гідроксихлорохін слід негайно відмінити та розглянути альтернативну терапію.

Суїцидальна поведінка та психічні розлади. Надходили повідомлення про суїцидальну поведінку та психічні розлади у деяких пацієнтів, які отримували терапію гідроксихлорохіном (див. розділ «Побічні реакції»).

Зазвичай небажані реакції з боку психіки виникають протягом першого місяця після початку лікування гідроксихлорохіном; також повідомлялося про такі випадки у пацієнтів, які раніше не мали розладів з боку психіки в анамнезі. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою, якщо під час лікування у них з'являються симптоми з боку психіки.

Пацієнтам з такими рідкісними вродженими станами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази саамів або синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Діти раннього віку особливо чутливі до токсичної дії 4-амінохінолінів; тому пацієнтів необхідно попередити про те, що Плаквеніл® необхідно зберігати у недоступному для дітей місці.

Гіпоглікемія. Було показано, що гідроксихлорохін може спричинити тяжку гіпоглікемію, в тому числі із втратою свідомості, що може бути небезпечним для життя, у пацієнтів, які приймають або не приймають протидіабетичні лікарські засоби. Пацієнтів, які отримують лікування гідроксихлорохіном, слід попередити про ризик розвитку гіпоглікемії та пов'язані з нею клінічні ознаки та симптоми. У пацієнтів з наявністю клінічних симптомів, які можуть свідчити про гіпоглікемію, під час лікування гідроксихлорохіном слід контролювати рівень глюкози в крові та у випадку необхідності лікування повинно бути переглянуте.

Екстрапірамідні розлади.

При застосуванні препарату Плаквеніл® можуть виникати екстрапірамідні розлади (див. розділ «Побічні реакції»).

Потенційний канцерогенний ризик. Дані досліджень канцерогенності на тваринах доступні лише щодо одного біологічного виду тварин, яким застосовували вихідну сполуку хлорохін, і

отримані результати були негативними. Для людини наразі отримано недостатньо даних для того, щоб можна було виключити збільшення ризику онкологічних захворювань у пацієнтів, які приймають препарат упродовж тривалого часу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Помірна кількість даних обсерваційних досліджень вагітних жінок (від 300 до 1000 спостережень вагітних), а також метааналіз із тривалим застосуванням препарату у високих дозах (переважно при автоімунних захворюваннях) не демонструють статистично значущого підвищення ризику вроджених вад розвитку або фето/неонатальної токсичності, пов'язаної із застосуванням гідроксихлорохіну. Дослідження на тваринах зі структурно спорідненим хлорохіном продемонстрували токсичний вплив на репродуктивну функцію після застосування високих доз для материнського організму (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). У людини гідроксихлорохін проникає крізь плаценту, а концентрації в крові плода аналогічні концентраціям у крові матері.

Під час вагітності слід уникати застосування гідроксихлорохіну, за винятком випадків, коли, на думку лікаря, індивідуальна потенційна користь такого лікування переважає потенційні ризики. Якщо під час вагітності необхідне лікування гідроксихлорохіном, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу. У разі тривалого лікування під час вагітності слід враховувати профіль безпеки гідроксихлорохіну, зокрема офтальмологічні побічні ефекти, для моніторингу стану дитини.

Годування груддю. Гідроксихлорохін екскретується у грудне молоко (у кількості, що становить менше 2% дози, яку застосовують матері, з поправкою на масу тіла). Слід ретельно зважити необхідність тривалого застосування гідроксихлорохіну у період годування груддю, враховуючи повільну швидкість виведення препарату з організму та потенціал його кумуляції у токсичних кількостях в організмі немовляти. Відомо, що немовлята надзвичайно чутливі до токсичних ефектів 4-амінохінолінів.

Наразі доступні дуже обмежені дані щодо безпеки тривалого застосування гідроксихлорохіну для немовлят, яких годують грудним молоком; при призначенні препарату лікар має оцінювати потенційні ризики і користь його застосування під час годування груддю, враховуючи показання до такого лікування та його тривалість.

Фертильність. Дані щодо впливу гідроксихлорохіну сульфату на фертильність людини відсутні. У дослідженнях на тваринах хлорохін демонстрував погіршення фертильності у самців (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки невдовзі після початку лікування можливе виникнення розладів зору через порушення акомодатії, що можуть спричинити нечіткість зору, пацієнтам слід бути обережними при керуванні транспортом і виконанні робіт, що потребують підвищеної уваги. Якщо цей стан не проходить самостійно, він минає при зменшенні дози чи припиненні лікування.

Спосіб застосування та дози.

Плаквеніл[®] призначений для перорального застосування. Кожну дозу слід приймати під час їжі або запиваючи склянкою молока.

Ефект гідроксихлорохіну є кумулятивним, тому для досягнення терапевтичного ефекту потрібно кілька тижнів, тоді як незначні побічні ефекти можуть виникати відносно рано. Якщо при лікуванні ревматичного захворювання стан пацієнта не покращується впродовж 6 місяців, то препарат слід відмінити.

При захворюваннях, пов'язаних із підвищеною чутливістю до світла, лікування слід проводити тільки під час періодів максимальної інсоляції.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

Необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу. Ця доза не повинна перевищувати 6,5 мг/кг/добу (у розрахунку на ідеальну, а не фактичну масу тіла хворого) та становити або 200 мг, або 400 мг на добу.

Діти.

Необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка не перевищує 6,5 мг/кг/добу у розрахунку на ідеальну масу тіла. У зв'язку з цим таблетки по 200 мг не придатні для застосування у дітей з ідеальною масою тіла менше 31 кг.

Діти. Необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка не перевищує 6,5 мг на 1 кг ідеальної маси тіла на добу. У зв'язку з цим таблетки по 200 мг не придатні для застосування у дітей з ідеальною масою тіла менше 31 кг.

Передозування.

Передозування 4-амінохінолінів особливо небезпечне для немовлят, оскільки прийом навіть 1–2 грамів може призвести до летального наслідку.

Симптоми передозування можуть включати головний біль, порушення зору, серцево-судинний колапс, судоми, гіпокаліємію, порушення ритму та провідності, включаючи подовження інтервалу QT, шлуночкову тахікардію torsade de pointes, шлуночкову тахікардію та фібриляцію шлуночків, збільшення ширини комплексів QRS, брадіаритмії, вузловий ритм, атріовентрикулярну блокаду, за якими раптово настає іноді летальна зупинка дихання та серця. Ці явища можуть виникнути невдовзі після передозування, тому необхідна невідкладна медична допомога. Вміст шлунка необхідно негайно видалити, викликавши блювання або промивши шлунок. Активоване вугілля у дозі, яка щонайменше у п'ять разів перевищує прийнятну дозу препарату, може сповільнити подальшу його абсорбцію, якщо активоване вугілля вводити у шлунок через зонд після промивання та не пізніше ніж через 30 хвилин після прийому препарату.

У разі передозування слід розглянути можливість парентерального введення діазепаму.

Доведено, що цей препарат може зменшити явища кардіотоксичності, спричинені хлорохіном.

У разі необхідності слід вжити заходів для підтримання дихання та провести протишокову терапію.

Побічні реакції.

Використано такі критерії частоти, схвалені Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS): дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Частота невідома: пригнічення функції червоного кісткового мозку, анемія, апластична анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Розлади з боку імунної системи

Частота невідома: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм.

Метаболічні та аліментарні розлади

Часто: відсутність апетиту.

Частота невідома: гіпоглікемія.

Гідроксихлорохін може загострювати перебіг порфірії.

Розлади з боку психіки

Часто: афективна лабільність.

Нечасто: нервозність.

Частота невідома: психоз, суїцидальна поведінка, депресія, галюцинації, тривожність, збудження, сплутаність свідомості, марення, манія та розлади сну.

Розлади з боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення.

Частота невідома: при застосуванні цього класу лікарських засобів повідомлялось про виникнення судом.

Екстрапірамідальні розлади, такі як дистонія, дискінезія, тремор (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку органів зору

Часто: нечіткість зору внаслідок порушення акомодациї, що є дозозалежним та оборотним

явищем.

Нечасто: може виникати ретинопатія зі змінами пігментації та появою дефектів поля зору.

На ранній стадії після припинення лікування препаратом Плаквеніл® ретинопатія є оборотною. Якщо лікування препаратом вчасно не відмінити, існує ризик прогресування ретинопатії навіть після відміни препарату.

У пацієнтів з ретинопатією спочатку може відзначатись безсимптомний перебіг або можуть спостерігатись парацентрально чи периферичні кільцеподібні скототи, скроневі скототи або порушення сприйняття кольорів.

Були повідомлення про зміни з боку рогівки, включаючи набряк та помутніння. Вони можуть бути безсимптомними або викликати такі порушення, як поява ореолів, нечіткість зору чи фотофобія. Ці зміни можуть бути транзиторними та зникають після припинення лікування препаратом.

Частота невідома: повідомлялось про випадки розвитку макулопатії та макулярної дегенерації, які можуть бути необоротними.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги:

Нечасто: вертиго, відчуття шуму у вухах.

Частота невідома: втрата слуху.

Розлади з боку серця

Частота невідома: подовження інтервалу QT у пацієнтів зі специфічними факторами ризику, що може призводити до аритмії (torsade de pointes, шлуночкова тахікардія); кардіоміопатія, що може призводити до розвитку серцевої недостатності, у деяких випадках з летальним наслідком (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

У разі діагностики порушень провідності (блокада ніжок пучка Гіса / атріовентрикулярна блокада), а також бівентрикулярної гіпертрофії необхідно розглянути питання хронічної токсичності препарату. Відміна препарату може призвести до зникнення цих порушень.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: біль у животі, нудота.

Часто: діарея, блювання.

Ці симптоми, як правило, зникають відразу після зниження дози або після припинення лікування препаратом.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Нечасто: відхилення від норми показників функціональних печінкових проб.

Частота невідома: фульмінантна печінкова недостатність.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто: висипання на шкірі, свербіж.

Нечасто: зміни пігментації шкіри та слизових оболонок, знебарвлення волосся, алопеція.

Ці явища, як правило, швидко минають після припинення лікування препаратом.

Частота невідома: мультиформна еритема, фоточутливість, ексфоліативний дерматит, синдром Світа та тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»), який слід диференціювати від псоріазу. Гідроксихлорохін може провокувати напади псоріазу, що можуть супроводжуватись лихоманкою та гіперлейкоцитозом. Зазвичай наслідок сприятливий після відміни гідроксихлорохіну.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: сенсорно-моторні розлади.

Частота невідома: міопатія скелетних м'язів або нейроміопатія, що призводить до прогресуючої слабкості та атрофії проксимальних груп м'язів.

Міопатія може бути обоєротною після відміни препарату, але для повного одужання може знадобитися декілька місяців.

Зниження сухожилкових рефлексів та аномальна нервова провідність.

=

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

№ 60 (15×4): по 15 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

№ 60 (10×6): по 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

САНОФІ-АВЕНТИС С.А., Іспанія/SANOFI-AVENTIS S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ктра. С-35 (Ла Батллорія-Осталрік, км 63,09) 17404 Ріеллс і Віабреа, (Жирона), Іспанія/

Ctra. С-35 (La Batlloria-Hostalric, km 63,09) 17404 Riells i Viabrea (Girona), Spain.

Заявник.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна/Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.