

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Plaquenil 200 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg hydroxychlorochínium-sulfátu, čo zodpovedá 155 mg hydroxychlorochínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 35,25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele obojstranne vypuklé filmom obalené tablety s označením „HCQ“ na jednej strane a „200“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatológia a dermatológia:

Dospelí

- systémový lupus erythematosus
- diskoidný lupus erythematosus
- reumatoidná artritída
- dermatologické problémy spôsobené alebo ovplyvnené slnečným žiarením.

Pediatrická populácia

- juvenilná idiopatická artritída (v kombinácii s inou liečbou), diskoidný a systémový lupus erythematosus.

Malária:

- profylaxia a liečba akútnych atakov malárie spôsobenej *Plasmodium vivax*, *P. ovale* a *P. malariae* a citlivými kmeňmi *P. falciparum*
- radikálna liečba malárie spôsobenej citlivými kmeňmi *P. falciparum*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Upozornenie: uvedené dávkovanie sa vzťahuje na hydroxychlorochínium-sulfát.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01556-Z1A
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/04226-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/01957-TR

Reumatické ochorenia

Hydroxychlórochín má kumulatívny účinok a trvá niekoľko týždňov, kým sa prejaví jeho terapeutický účinok, zatiaľ čo mierne nežiaduce účinky sa vyskytujú pomerne skoro. Pokiaľ sa neprejaví objektívne zlepšenie do 6 mesiacov, je lepšie liečbu ukončiť.

Reumatoidná artritída

Dospelí: začiatočná denná dávka 400 mg až 600 mg, udržiavacia terapia 200 mg – 400 mg denne.

Juvenilná idiopatická artritída

Pediatrická populácia: je potrebné použiť minimálnu účinnú dávku a dávka nemá prekročiť 6,5 mg/kg/deň vychádzajúc z telesnej hmotnosti. Preto tablety 200 mg nie sú vhodné na použitie u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 31 kg.

Systémový a diskoidný lupus erythematosus

Dospelí: začiatočná denná dávka 400 mg až 800 mg. Udržiavacia terapia 200 mg až 400 mg denne.

Pediatrická populácia: je potrebné použiť minimálnu účinnú dávku a dávka nemá prekročiť 6,5 mg/kg/deň vychádzajúc z telesnej hmotnosti. Preto tablety 200 mg nie sú vhodné na použitie u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 31 kg.

Dermatologické poruchy spôsobené slnečným žiarením

Dospelí: dávka 400 mg denne je zvyčajne dostatočná. Podávanie lieku sa má obmedziť na obdobie maximálnej expozície slnečnému žiareniu.

Malária

Profylaxia:

Dospelí: 400 mg jedenkrát týždenne vždy v rovnaký deň v sedemdňových intervaloch.

Pediatrická populácia: týždenná dávka 6,5 mg/kg telesnej hmotnosti, nemá však prekročiť dávku 400 mg.

Profylaxia má začať 2 týždne pred plánovanou návštevou endemickej oblasti. Pokiaľ to nie je možné, je potrebné u dospelých podať dvojnásobnú (nasyčovaciu) dávku 800 mg, alebo deťom 12,9 mg/kg (nie však viac ako 800 mg). Dávka sa môže užiť v dvoch rozdelených dávkach v intervale 6 hodín.

Profylaktické podávanie má trvať 8 týždňov po opustení endemickej oblasti.

Liečba akútnych atakov malárie:

Dospelí: začiatočná dávka je 800 mg, následne 400 mg o 6 až 8 hodín neskôr a nasledujúce dva dni po 400 mg denne (celkom teda 2 g). Je možné tiež jednorazové užitie dávky 800 mg. Dávka pre dospelých môže byť tiež podaná podľa telesnej hmotnosti ako aj pre deti.

Pediatrická populácia: celková dávka 32 mg/kg telesnej hmotnosti (ale nie viac ako 2 g) počas 3 dní podľa nasledujúcej schémy:

1. dávka: 12,9 mg/kg (ale nie viac ako 800 mg).
2. dávka: 6,5 mg/kg (ale nie viac ako 400 mg) podáva sa 6 hodín po podaní prvej dávky.
3. dávka: 6,5 mg/kg (ale nie viac ako 400 mg) 18 hodín po podaní druhej dávky.
4. dávka: 6,5 mg/kg (ale nie viac ako 400 mg) 24 hodín po podaní tretej dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Užíva sa výlučne perorálne spolu s jedlom alebo pohárom mlieka.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, 4-aminochinolínové zlúčeniny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Už existujúce očné makulopatie.
- Deti vo veku do 6 rokov (200 mg tablety nie sú vhodné pri telesnej hmotnosti nižšej ako 31 kg).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Retinopatia

Pred začatím dlhodobého podávania je potrebné dôkladné vyšetrenie zraku (ostroť, zorné pole, farebné videnie) a očného pozadia. Toto vyšetrenie je potrebné opakovať najmenej jedenkrát ročne.

Retinálna toxicita výrazne závisí od dávky. Riziko poškodenia sietnice je malé pri dennej dávke do 6,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Prekročenie odporúčanej dávky výrazne zvyšuje riziko retinálnej toxicity.

Vyšetrenie je potrebné vykonávať častejšie v nasledujúcich prípadoch:

- denná dávka presahujúca 6,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávkovanie podľa absolútnej telesnej hmotnosti môže viesť k predávkovaniu najmä u obéznych pacientov,
- renálna insuficiencia,
- kumulatívna dávka nad 200 g,
- starší pacienti,
- porucha zrakovej ostrosti.

Pri výskyte akejkoľvek zrakovej poruchy (rozmazané videnie, farebné videnie, atď.) sa má podávanie lieku ukončiť a pacienta je potrebné dôsledne sledovať kvôli novej progresii uvedených porúch. Zmeny na sietnici (a poruchy videnia) sa môžu objaviť aj po skončení liečby (pozri časť 4.8).

Súbežné použitie hydroxychlorochínu s liekmi, o ktorých je známe, že pôsobia toxicky na sietnicu, ako je tamoxifén, sa neodporúča.

Samovražedné správanie a psychické poruchy

Samovražedné správanie a psychické poruchy boli hlásené vo veľmi zriedkavých prípadoch u niektorých pacientov liečených hydroxychlorochínom (pozri časť 4.8). Psychické nežiaduce účinky sa zvyčajne objavujú v priebehu prvého mesiaca od začiatku liečby hydroxychlorochínom a boli hlásené aj u pacientov bez predchádzajúcej anamnézy psychických porúch. Pacientom je potrebné odporučiť aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby vyskytnú psychické príznaky.

Hypoglykémia

Ukázalo sa, že hydroxychlorochín spôsobuje ťažkú hypoglykémiu, vrátane straty vedomia, ktorá môže byť u pacientov s antidiabetickou liečbou alebo bez nej život ohrozujúca (pozri časti 4.5 a 4.8). Pacienti liečení hydroxychlorochínom musia byť upozornení na riziko hypoglykémie a súvisiace klinické prejavy a príznaky. Pacientom liečeným hydroxychlorochínom s klinickými príznakmi pripomínajúcimi hypoglykémiu sa musí skontrolovať hladina cukru v krvi a podľa potreby prehodnotiť liečba.

Predĺženie QT intervalu

Hydroxychlorochín má u pacientov so špecifickými rizikovými faktormi potenciál predĺžiť QTc interval. Hydroxychlorochín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s vrodeným alebo nadobudnutým predĺžením QT a/alebo so známymi rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu ako sú:

- ochorenia srdca, napr. zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
- proarytmogénne stavy, napr. bradykardia (< 50 bpm)
- ventrikulárna dysrytmia v anamnéze
- nekorigovaná hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia
- počas súbežného užívania s liekmi predlžujúcimi QT interval (pozri časť 4.5), keďže môže dôjsť k zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnej arytmie.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01556-Z1A
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/04226-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/01957-TR

Rozsah predĺženia QT sa môže zvyšovať so zvyšujúcou koncentráciou lieku. Preto sa odporúčaná dávka nemá prekračovať (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Extrapiramídové poruchy

Počas liečby Plaquenilom sa môžu vyskytnúť extrapyramídové poruchy (pozri časť 4.8).

Chronická kardiotoxicita

U pacientov liečených Plaquenilom boli hlásené prípady kardiomyopatie, ktoré viedli k srdcovému zlyhaniu, v niektorých prípadoch fatálnemu (pozri časti 4.8 a 4.9). Odporúča sa klinické sledovanie prejavov a príznakov kardiomyopatie a v prípade, že sa kardiomyopatia vyvinie, liečba Plaquenilom sa musí ukončiť. Ak sa diagnostikujú poruchy prevodového systému srdca (ramienkový blok/atrioventrikulárna blokáda) alebo biventrikulárna hypertrofia, má sa zvážiť možnosť chronickej toxicity (pozri časť 4.8).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

Počas liečby hydroxychlorochínom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich liekových reakcií (SCAR), vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN). Pacienti so závažnými dermatologickými reakciami môžu vyžadovať hospitalizáciu, pretože tieto stavy môžu byť život ohrozujúce a môžu byť smrteľné. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce závažné kožné reakcie, liečba hydroxychlorochínom sa má ihneď ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ďalšie sledovanie dlhodobej liečby

Dlhodobu liečeným pacientom sa má pravidelne kontrolovať celkový krvný obraz a v prípade abnormalít sa má podávanie hydroxychlorochínu prerušiť (pozri časť 4.8).

Všetci dlhodobu liečení pacienti majú podstúpiť pravidelné vyšetrenia funkcie kostrového svalstva resp. reflexu svalov. V prípade svalovej slabosti sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.8).

Potenciálne karcinogénne riziko

Údaje o karcinogenite u zvierat sú dostupné len pre jeden druh pre štruktúrne podobné liečivo chlóróchín a táto štúdia bola negatívna (pozri časť 5.3). U ľudí nie sú dostatočné údaje na vylúčenie zvýšeného rizika rakoviny u dlhodobu liečených pacientov.

Ďalšie opatrenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou hepatálnej alebo renálnej funkcie ako aj u pacientov, ktorí užívajú lieky v súvislosti s poruchou týchto orgánov, niekedy môže byť potrebné zníženie dávky.

Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s gastrointestinálnymi, neurologickými alebo krvnými poruchami, u pacientov citlivých na chinín, s deficitom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, porfýriou alebo psoriázou.

Malé deti sú obzvlášť citlivé na toxické účinky 4-aminochinolínu, a preto je potrebné pacientov upozorniť, aby uchovávali Plaquenil mimo dohľadu a dosahu detí.

Použitie pri malárii

Liek nie je účinný na chlóróchín-rezistentné kmene *P. falciparum* a exo-erytrocytárne formy *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. Nezabráni teda ani infekcii spôsobenej týmito organizmami, ak je podávaný profylakticky, ani relapsu, ak už infekcia vznikla.

Plaquenil obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a lieky s potenciálom spôsobiť srdcovú arytmiu. Hydroxychlórochín sa má používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, niektoré antiinfekčné liečivá (antibakteriálne liečivá, ako sú fluórchinolóny, napr. moxifloxacin; makrolidy, napr. azitromycín; antiretrovirotiká, ako je sakvinavir; antimykotiká, ako je flukonazol; antiparazitiká, ako je pentamidín), kvôli zvýšenému riziku ventrikulárnej arytmie (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9). Halofantrín sa nemá podávať súbežne s hydroxychlórochínom.

Inzulín a antidiabetiká

Vzhľadom na to, že hydroxychlórochín môže zvyšovať účinok hypoglykemической liečby, môže byť potrebné znížiť dávky inzulínu alebo antidiabetických liekov (pozri časť 4.4 „Hypoglykémia“ a časť 4.8).

Antimalariká

Hydroxychlórochín môže znižovať konvulzívny prah. Súbežné podávanie hydroxychlórochínu s inými antimalarikami, ktoré znižujú konvulzívny prah (napr. meflochín) môže zvýšiť riziko záchvatov (pozri časť 4.8).

Antiepileptiká

Účinnosť antiepileptík sa môže narušiť pri súbežnom podávaní s hydroxychlórochínom.

Lieky s okulotoxickým alebo hemotoxickým účinkom

Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s liekmi s okulotoxickým potenciálom (pozri časť 4.4 „Retinopatia“) alebo hemotoxickým potenciálom, z dôvodu potenciálneho aditívneho účinku (pozri časť 4.8).

Agalzidáza

Ak sa hydroxychlórochín podáva súbežne s agalzidázou, existuje teoretické riziko inhibície intracelulárnej aktivity α -galaktozidázy.

Aj keď sa neobjavili konkrétne hlásenia, hydroxychlórochínium-sulfát môže byť tiež predmetom viacerých známym interakcií chlorochínu. Patria sem: zosilnenie jeho priameho účinku blokujúceho neuromuskulárne spojenie aminoglykozidovými antibiotikami; antagonizmus účinku neostigminu a pyridostigminu; zníženie protilátkovej odpovede na primárnu imunizáciu intradermálnou vakcínou proti besnote z ľudských diploidných buniek.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na hydroxychlórochín:

Antacidá a kaolín

Súbežné podávanie s antacidami obsahujúcimi magnézium alebo s kaolínom môže spôsobiť zníženie absorpciu chlóróchínu. Na základe extrapolácie sa preto hydroxychlórochín má podávať s odstupom najmenej 2 hodiny pred alebo po užití antacid alebo kaolínu.

Inhibítory alebo induktory CYP

In vitro sa hydroxychlórochín metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2C8, CYP3A4 a CYP2D6, bez významného zapojenia jedného izoenzýmu CYP. Súbežné použitie cimetidínu, inhibítora CYP-pan, viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície chlóróchínu. Z dôvodu absencie *in vivo* štúdií liekových

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01556-Z1A
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/04226-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/01957-TR

interakcií sa pri súbežnom podávaní cimetidínu alebo silných inhibítorov CYP2C8 a/alebo CYP3A4 alebo CYP2D6 (ako je gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itraconazol, klaritromycín, grapefruitový džús, fluoxetín, paroxetín, chinidín) odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie nežiaducich reakcií). Pri súbežnom podávaní rifampicínu, silného induktora CYP2C8 a CYP3A4, sa zaznamenala nedostatočná účinnosť hydroxychlórochínu. Pri súbežnom podávaní silných induktorov CYP2C8 a CYP3A4 (ako je rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín) sa odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie účinnosti).

Účinky hydroxychlórochínu na iné lieky:

Substráty P-glykoproteínu

Pri vysokých koncentráciách hydroxychlórochín inhibuje *in vitro* P-gp. Preto pri súbežnom podávaní hydroxychlórochínu existuje potenciál na zvýšenie koncentrácie substrátov P-gp. Pri súbežnom podávaní digoxínu a hydroxychlórochínu sa hlásili zvýšené hladiny digoxínu v sére. Pri súbežnom podávaní substrátov P-gp s úzkym terapeutickým indexom (ako je digoxín, cyklosporín, dabigatrán) sa odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie nežiaducich reakcií alebo plazmatických koncentrácií podľa potreby).

Substráty CYP2D6

Hydroxychlórochín inhibuje *in vitro* CYP2D6. U pacientov, ktorí dostávali hydroxychlórochín a jednorazovú dávku metoprololu, CYP2D6, boli C_{max} a AUC metoprololu zvýšené 1,7-násobne, čo naznačuje, že hydroxychlórochín je mierny inhibítor CYP2D6.

Pri súbežnom podávaní substrátov CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom (ako je flekainid, propafenón) sa odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie nežiaducich reakcií alebo plazmatických koncentrácií podľa potreby).

Substráty CYP3A4

Hydroxychlórochín inhibuje *in vitro* CYP3A4. Pri súbežnom podávaní cyklosporínu a hydroxychlórochínu sa hlásila zvýšená hladina cyklosporínu v plazme (CYP3A4 a substrát P-gp). Z dôvodu absencie *in vivo* štúdií liekových interakcií s citlivými substrátmi CYP3A4 sa pri súbežnom podávaní substrátov CYP3A4 (ako je cyklosporín, statíny) s hydroxychlórochínom odporúča opatrnosť (napr. monitorovanie nežiaducich reakcií).

Prazikvantel

V interakčnej štúdií sa pri podávaní jednorazovej dávky zistilo, že chlórochín znižuje biologickú dostupnosť prazikvantelu. Nie je známe, či dochádza k rovnakému účinku pri súbežnom podávaní hydroxychlórochínu s prazikvantelom. Na základe extrapolácie, možno vzhľadom na podobnosť štruktúry a farmakokinetických parametrov medzi hydroxychlórochínom a chlórochínom očakávať podobný účinok aj pre hydroxychlórochín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neveľké množstvo údajov o tehotných ženách (medzi 300-1000 potenciálnych tehotenstiev) z observačných štúdií, ako aj metaanalýza s vysokou a dlhodobou expozíciou (hlavne pri indikácii autoimunitného ochorenia) nepreukázali štatisticky významne zvýšené riziko kongenitálnych malformácií alebo fetó/neonatólnej toxicity súvisiacej s hydroxychlórochínom. V štúdiách na zvieratách so štruktúrne podobným chlórochínom sa preukázala reprodukčná toxicita pri vysokej expozícii matky (pozri časť 5.3). U ľudí prechádza hydroxychlórochín placentou a jeho koncentrácia v krvi plodu je podobná koncentracii v krvi matky.

Profylaxia a terapia malárie:

V súlade s analýzou prínosov a rizík sa môže hydroxychlórochín používať na profylaxiu a liečbu malárie počas celého tehotenstva, keďže samotná malária spôsobuje poškodenie plodu.

Reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus:

Hydroxychlórochín sa počas tehotenstva nemá podávať, s výnimkou situácie, kedy podľa rozhodnutia lekára individuálny potenciálny prínos liečby prevyšuje možné riziká. Pokiaľ je liečba s hydroxychlórochínom počas tehotenstva nevyhnutná, má sa použiť najnižšia účinná dávka. V prípade dlhotrvajúcej liečby počas tehotenstva je potrebné pri monitorovaní dieťaťa vziať do úvahy bezpečnostný profil hydroxychlórochínu, najmä očné nežiaduce účinky.

Dojčenie

Hydroxychlórochín sa vylučuje do materského mlieka (menej ako 2 % materskej dávky po prepočte na telesnú hmotnosť).

K dispozícii je veľmi limitované množstvo údajov o bezpečnosti hydroxychlórochínu počas dlhotrvajúcej liečby u dojčených detí; lekár má zhodnotiť potenciálne riziko a prínos jeho používania počas dojčenia, podľa indikácií a dĺžky liečby.

Vzťahuje sa len na indikáciu malárie

Dojčenie je možné v prípade liečby malárie. Napriek tomu, že sa hydroxychlórochín vylučuje do materského mlieka, dané množstvo neposkytuje pre dojča účinnú ochranu proti malárii. Pre dojčatá je potrebná samostatná chemoprophylaxia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s chlórochínom preukázali poruchu plodnosti u samcov (pozri časť 5.3). U ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch hydroxychlórochínu na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť informovaní o tom, že liek môže ovplyvniť akomodáciu a spôsobiť neostré videnie. Ak sú tieto činnosti nevyhnutné, musí sa prechodne znížiť dávka.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: útlm kostnej drene, anémia, aplastická anémia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Neznáme: urtikária, angioedém, bronchospazmus.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia.

Neznáme: hypoglykémia (pozri časť 4.4).

Hydroxychlórochín môže spôsobovať exacerbáciu porfýrie.

Psychické poruchy

Časté: citová labilita.

Menej časté: nervozita.

Neznáme: psychóza, samovražedné správanie, depresia, halucinácie, úzkosť, nepokoj, zmätenosť, bludy, mánia a poruchy spánku.

Poruchy nervového systému

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01556-Z1A
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/04226-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/01957-TR

Časté: bolesť hlavy.

Menej časté: závraty.

Neznáme: kŕče, extrapyramídové poruchy ako dystónia, dyskinéza, tremor (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie v dôsledku poruchy akomodácie, ktoré je závislé od dávky a reverzibilné.

Menej časté: retinopatia so zmenami pigmentácie a defektmi zorného poľa. V začiatkových štádiách po prerušení podávania hydroxychlorochínu sa javí ako reverzibilná. Ak sa účinky rozvinú, riziko progresie je možné aj po ukončení liečby.

U pacientov sa môžu objaviť aj zmeny na sietnici, a to spočiatku asymptomatické alebo môžu spôsobovať poruchy videnia ako paracentrálne alebo pericentrálne prstencové skotómy v zornom poli, temporálne skotómy a abnormálne farebné videnie.

Boli zaznamenané aj zmeny rohovky vrátane edému a zákalu. Sú bez príznakov alebo môžu spôsobiť poruchy ako sú farebné kruhy okolo predmetov, zakalené videnie alebo fotofóbia. Môžu byť dočasné alebo reverzibilné po ukončení liečby.

Neznáme: boli hlásené prípady makulopatie a makulárnej degenerácie a tieto účinky môžu byť ireverzibilné.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, tinitus.

Neznáme: strata sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: predĺženie QT intervalu u pacientov so špecifickými rizikovými faktormi, ktoré môžu viesť k arytmií (*torsade de pointes*, ventrikulárna tachykardia) (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.9).

Kardiomyopatia, ktorá môže vyústiť do srdcového zlyhania, v niektorých prípadoch fatálneho (pozri časti 4.4 a 4.9).

Chronická toxicita sa má zväziť pri poruchách vedenia (ramienková blokáda/atRIOventrikulárna blokáda) ako aj pri biventrikulárnej hypertrofii. Po ukončení liečby môže dôjsť k zlepšeniu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: bolesť brucha, nauzea.

Časté: hnačka, vracanie.

Tieto príznaky obvykle vymiznú po znížení dávky alebo ukončení liečby.

Poruchy pečene a žľazových ciest

Menej časté: abnormálne výsledky testov funkcie pečene.

Neznáme: fulminantné zlyhanie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: kožná vyrážka, svrbenie.

Menej časté: pigmentové zmeny kože a slizníc, šedivenie, vypadávanie vlasov.

Tieto nežiaduce účinky zvyčajne ustúpia po ukončení liečby.

Neznáme: bulózne dermatózy, multiformný erytém, fotosenzitivita, exfoliatívna dermatitída, Sweetov syndróm a závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP), pozri časť 4.4. AGEP je potrebné odlišiť od psoriázy, hoci hydroxychlorochín môže vyvolať záchvaty psoriázy. Toto môže byť spojené s horúčkou a hyperleukocytózou. Výsledok je zvyčajne priaznivý po vysadení hydroxychlorochínu.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: senzomotorické poruchy.

Neznáme: svalová myopatia alebo neuromyopatia, ktoré vedú k progresívnej svalovej ochabnutosti a atrofii proximálnych svalových skupín. Myopatia môže byť reverzibilná po prerušení liečby, ale zotavenie môže trvať aj niekoľko mesiacov.
Zníženie šľachových reflexov a poruchy nervového vedenia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie 4-aminochinolínmi je nebezpečné hlavne u dojčiat, keďže dávka 1 – 2 gramy sa prejavila ako smrteľná.

Symptómy

K symptómom predávkovania patria bolesti hlavy, poruchy zraku, kardiovaskulárny kolaps, kŕče, hypokaliémia, poruchy rytmu a vedenia vrátane predĺženia QT intervalu, *torsades de pointes*, ventrikulárnej tachykardie a ventrikulárnej fibrilácie, rozšírenie QRS komplexu, bradyarytmia, nodálny rytmus, atrioventrikulárny blok, s následným potenciálne fatálnym respiračným a srdcovým zastavením. Je potrebné ihneď vyhľadať lekársku pomoc, pretože tieto účinky môžu nastať krátko po predávkovaní.

Liečba

Je potrebné vyvolať vracanie alebo urobiť výplach žalúdka. Po predávkovaní je potrebné do 30 minút podať aktívne uhlie žalúdočnou sondou po výplachu žalúdka. Toto je potrebné zopakovať najmenej päťkrát, pretože jeho vysoká dávka môže inhibovať pokračujúcu absorpciu hydroxychlorochínu. Niektoré štúdie uvádzajú zníženie kardiotoxicity chlóróchínu po parenterálnom podaní diazepamu. Po predávkovaní sa môže u pacienta vyvinúť aj šokový stav, vtedy je potrebné vykonať príslušné protišokové opatrenia a je potrebná podpora dýchania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoiká, antimalariká
ATC kód: P01BA02

Hydroxychlorochín je 4-aminochinolínové antimalarikum, ktoré má pomerne rýchlu schizotocidnú a tiež určitú gametocidnú aktivitu. Ide tiež o antireumatikum s pomalým účinkom.

Na terapeutickom pôsobení hydroxychlorochínu sa pravdepodobne podieľa niekoľko farmakologických účinkov: interakcie so sulfhydrylovými skupinami, ovplyvnenie enzýmovej aktivity (fosfolipáza, NADH-cytochróm-C-reduktáza, cholinesteráza, proteáza a hydroláza), väzba na DNA, stabilizácia lyzozomálnych membrán, inhibícia tvorby prostaglandínov, inhibícia chemotaxie a fagocytózy polymorfonukleárných buniek, možná je i interferencia s tvorbou interleukínu-1 v monocytoch a inhibícia uvoľňovania superoxidov z neutrofilov.

Hydroxychlorochín sa koncentruje intracelulárne vo vezikulách a zvyšuje ich intracelulárne pH, čím možno vysvetliť jeho účinky tak antiprotozoálne ako aj antireumatické.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie v plazme alebo krvi dosiahne približne za 3 až 4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní je 79 % (SD 12 %) v podmienkach hladovania. Jedlo nemení perorálnu biologickú dostupnosť hydroxychlórochínu.

Distribúcia

Hydroxychlórochín má veľký distribučný objem (5 500 l pri stanovení z koncentrácií v krvi, 44 000 l pri stanovení z koncentrácií v plazme) v dôsledku rozsiahlej akumulácie v tkanivách (ako sú oči, obličky, pečeň a pľúca) a preukázalo sa, že sa akumuluje v krvných bunkách, s pomerom v krvi a plazme 7,2. Približne 50 % hydroxychlórochínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Hydroxychlórochín sa metabolizuje hlavne na N-desetylhydroxychlórochín a na ďalšie dva metabolity, rovnaké ako pri chlórochíne, desetylchlórochíne a bidesetylchlórochíne. Hydroxychlórochín sa *in vitro* metabolizuje hlavne CYP2C8, CYP3A4 a CYP2D6 ako aj FMO-1 a MAO-A, bez významného zapojenia jedného izoenzýmu CYP alebo enzýmu.

Eliminácia

Hydroxychlórochín vykazuje profil viacfázovej eliminácie s dlhým terminálnym polčasom v rozmedzí od 30 do 50 dní. Približne 20 – 25 % dávky hydroxychlórochínu sa eliminuje ako nezmenené liečivo močom. Po dlhodobom opakovanom perorálnom podávaní hydroxychlórochínium-sulfátu jedenkrát denne v dávke 200 mg a 400 mg dospelým pacientom s lupusom alebo reumatoidnou artritídou, boli priemerné koncentrácie v krvi v rovnovážnom stave okolo 450 – 490 ng/ml pri 200 mg dávke a 870 – 970 ng/ml pri 400 mg dávke.

Farmakokinetika hydroxychlórochínu sa zdá byť lineárna v rozsahu terapeutickú dávku 200 až 500 mg/deň.

Farmakokinetické reakcie

Účinky hydroxychlórochínu na iné lieky

Hydroxychlórochín nemá *in vitro* potenciál inhibovať CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Hydroxychlórochín inhibuje *in vitro* CYP2D6 a CYP3A4. Interakčná štúdia preukázala, že hydroxychlórochín je mierny inhibítor CYP2D6 (pozri časť 4.5).

Hydroxychlórochín nemá *in vitro* významný potenciál indukovať CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4.

Hydroxychlórochín *in vitro* významne neinhiboval hlavné transportéry BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3. Pri vysokých koncentráciách hydroxychlórochín inhiboval P-gp (pozri časť 4.5). Hydroxychlórochín *in vitro* má potenciál inhibovať transportéry OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Porucha funkcie obličiek

Nepredpokladá sa, že porucha funkcie obličiek významne mení farmakokinetiku hydroxychlórochínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože hydroxychlórochín sa hlavne metabolizuje a iba 20-25 % dávky hydroxychlórochínu sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Expozícia hydroxychlórochínu sa môže zvýšiť až o 46 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku hydroxychlórochínu sa nehodnotil v špecifickej PK štúdií. Vzhľadom na to, že hydroxychlórochín sa hlavne metabolizuje, u pacientov s poruchou funkcie pečene sa očakáva zvýšená expozícia hydroxychlórochínu (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01556-Z1A
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/04226-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/01957-TR

Dostupné obmedzené údaje u starších pacientov s reumatoidnou artritídou naznačujú, že expozície hydroxychlórochínu sú v rovnakom rozsahu ako expozície, ktoré sa pozorovali u mladších pacientov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika hydroxychlórochínu u detí mladších ako 18 rokov nie je stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita/Karcinogenita

Na základe vykonaných štúdií sa nepreukázalo, že by bol hydroxychlórochín genotoxický. Nie sú k dispozícii žiadne relevantné predklinické štúdie karcinogenity.

Reprodukčná a vývinová toxicita

K dispozícii sú obmedzené údaje o teratogenite hydroxychlórochínu.

Na základe správ z literatúry, ktoré nevyhovujú správnej laboratórnej praxi, je chlórochín teratogénny po podávaní supraterapeutických dávok, t. j. medzi 250 a 1 500 mg/kg u potkanov, u ktorých bola úmrtnosť plodu prítomná u 25 % a očné malformácie u 45 % plodov v skupine 1 000 mg/kg.

Autorádiografické štúdie preukázali akumuláciu chlórochínu v očiach a ušiach pri podávaní na začiatku a konci gestácie.

K dispozícii nie sú údaje o pôsobení hydroxychlórochínu na plodnosť.

Štúdia na samčích potkanoch po 30 dňoch perorálnej liečby v dávke 5 mg/deň chlórochínu preukázala zníženie hladiny testosterónu, hmotnosti semenníkov, nadsemenníkov, semenných vačkov a prostaty.

V ďalšej štúdii na potkanoch bola taktiež znížená miera plodnosti po 14 dňoch intraperitoneálnej liečby pri dávke 10 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
povidón
kukuričný škrob
stearát horečnatý
hydroxypropylmetylcelulóza
makrogol
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01556-Z1A
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/04226-ZME
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/01957-TR
Veľkosť balenia: 60 x 200 mg.

HDPE fľaška s uzáverom so závitom
Veľkosť balenia: 56 x 200 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

25/0505/70-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. október 1970
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. jún 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023