

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plaquenil 200 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje hydroxychloroquini sulfas 200 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku: oboustranně vypouklé potahované tablety bílé barvy s vyraženým nápisem „HCQ“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatologie a dermatologie:

Dospělí:

- systémový lupus erythematoses;
- diskoidní lupus erythematoses;
- revmatoidní artritida;
- fotodermatóza.

Pediatrická populace:

- juvenilní idiopatická artritida (v kombinaci s další léčbou);
- diskoidní a systémový lupus erythematoses.

Malárie:

- profylaxe a léčba akutních atak malárie způsobené *Plasmodium vivax*, *P. ovale* a *P. malariae* a citlivými kmeny *P. falciparum*;
- radikální léčba malárie způsobené citlivými kmeny *P. falciparum*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podává se pouze perorálně, spolu s jídlem nebo sklenicí mléka. Uvedené dávkování se vztahuje k hydroxychlorochin-sulfátu.

Revmatická onemocnění

Dospělí

Hydroxychlorochin má kumulativní účinek a trvá několik týdnů, než se jeho terapeutické působení projeví, zatímco mírné nežádoucí účinky se vyskytují poměrně brzy. Pokud se objektivní zlepšení neprojeví do 6 měsíců, je lepší léčbu ukončit.

- Systémový a diskoidní lupus erythematodes: obvyklé úvodní dávky jsou 400 - 600 mg denně, rozděleně do 2 - 3 dávek, udržovací terapie 200 - 400 mg denně, rozděleně do 1 - 2 dávek.
- Revmatoidní artritida: obvyklé úvodní dávky jsou 400 - 600 mg denně, rozděleně do 2 - 3 dávek, udržovací terapie 200 - 400 mg denně, rozděleně do 1 - 2 dávek.
- Fotodermatóza: 400 mg denně rozděleně do 2 dávek. Podávání přípravku se má omezit na období maximální expozice slunečnímu záření.

Pediatrická populace

- Juvenilní idiopatická artritida: je třeba použít nejnižší účinnou dávku a nemá se překročit denní dávka 6,5 mg/kg ideální tělesné hmotnosti. Tablety 200 mg proto nejsou vhodné pro děti s ideální tělesnou hmotností < 35 kg.

Malárie:

Profylaxe:

Dospělí: 400 mg 1x týdně v sedmidenních intervalech.

Děti s tělesnou hmotností nad 35 kg: 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti (nejvýše však 400 mg) 1x týdně v sedmidenních intervalech.

Profylaxe má začít 2 týdny před plánovanou expozicí. Profylaktické podávání má trvat dalších 8 týdnů po opuštění endemické oblasti.

Terapie akutní ataky:

Dospělí: počáteční dávka je 800 mg, dále 400 mg v odstupu 6 až 8 hodin a po 400 mg 1x denně další dva dny (celkem 2 g). Možné je též užití jedné 800 mg dávky.

Děti s tělesnou hmotností nad 35 kg: podává se celková dávka 32 mg/kg tělesné hmotnosti (ale ne více než 2 g celkem) tři dny podle následujícího schématu:

první dávka - 12,9 mg/kg, ale ne více než 800 mg, další dávky po 6,5 mg/kg, ale ne více než 400 mg, a sice: druhá 6 hodin, třetí 24 hodin a čtvrtá 48 hodin po užití první dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující oční makulopatie.
- Děti mladší než 6 let (tablety 200 mg nejsou určeny pro pacienty s tělesnou hmotností < 35 kg).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením dlouhodobého podávání je nutné pečlivé oftalmoskopické vyšetření zaměřené na zrakovou ostrost, centrální zorné pole, barevné vidění a oční pozadí. Toto je nutné opakovat minimálně 1x ročně.

Síticová toxicita je převážně závislá na dávce. Riziko retinopatie je malé při denních dávkách do 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Překročení doporučené denní dávky prudce zvyšuje riziko retinální toxicity.

Vyšetření je třeba provádět častěji a případně rozšířit, je-li přítomen některý z následujících faktorů:

- denní dávka přesahující 6,5 mg/kg ideální tělesné hmotnosti. Absolutní tělesná hmotnost používaná jako východisko k určení dávkování může vést u obézních pacientů k předávkování;
- renální insuficience;
- kumulativní dávka větší než 200 g;
- věk vyšší než 65 let;
- poškozená ostrost zraku.

Při výskytu jakékoli zrakové poruchy (ostrost zraku, barevné vidění) má být léčba okamžitě přerušena a pacient má být intenzivně sledován kvůli možné progresi těchto poruch. Retinální změny (a poruchy vidění) mohou progredovat dokonce po přerušení léčby (viz bod 4.8).

U pacientů léčených hydroxychlorochinem bylo ve velmi vzácných případech hlášeno sebevražedné chování.

U pacientů léčených přípravkem Plaquenil 200 mg byly hlášeny případy kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání, které bylo v některých případech fatální. Je doporučeno sledování klinických známek a symptomů kardiomyopatie, v případě, že se rozvine kardiomyopatie, je třeba přerušit léčbu přípravkem. Je třeba zvážit chronickou toxicitu, pokud je diagnostikována porucha vedení (raménková blokáda/atRIOventrikulární blokáda) nebo hypertrofie obou komor.

Hydroxychlorochin může způsobit hypoglykémii včetně ztráty vědomí, která může být u pacientů s antidiabetickou léčbou nebo bez ní život ohrožující. Pacienti léčení hydroxychlorochinem musí být upozorněni na riziko hypoglykemie a s tím související klinické známky a příznaky. U pacientů, u kterých se během léčby hydroxychlorochinem již objevily klinické projevy pravděpodobně související s hypoglykemií, musí být sledována hladina glykemie a případně přehodnocena nutnost léčby hydroxychlorochinem.

Opatrnost je nutná u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, u kterých může být nutné snížení dávky, stejně jako u pacientů, kteří užívají přípravky poškozující tyto orgány.

Opatrnost je nutná u pacientů s gastrointestinálními a neurologickými poruchami a poruchami hematopoetického systému, dále u jedinců citlivých na chinin a jedinců s deficitem glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy, s porfyrií nebo psoriázou.

U pacientů léčených dlouhodobě má být pravidelně sledován kompletní krevní obraz a léčba má být v případě výskytu abnormalit přerušena.

Malé děti jsou obzvláště citlivé na toxické účinky 4-aminochinolinů, proto mají být pacienti upozorněni na nutnost uchovávat přípravek Plaquenil 200 mg mimo dosah dětí.

Všichni pacienti léčení dlouhodobě mají podstupovat pravidelná vyšetření funkce kosterního svalstva a šlachových reflexů. Pokud se vyskytne slabost, léčba má být přerušena.

Malárie: Přípravek není účinný u chlorochin-rezistentních kmenů *P. falciparum* a u exoerytrocytárních forem *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. Je-li přípravek podáván profylakticky, nezabrání infekci těmito mikroorganismy, ani jejímu relapsu, pokud už k infekci došlo.

Při podávání přípravku Plaquenil 200 mg se mohou vyskytnout extrapyramidové poruchy (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání hydroxychlorochinu s digoxinem může vést ke zvýšení hladin digoxinu. U pacientů se souběžnou léčbou je nutné pečlivě sledovat hladinu digoxinu v séru.

Vzhledem k tomu, že hydroxychlorochin může zvyšovat účinek hypoglykemizující léčby, může být nutné snížení dávek inzulínu nebo antidiabetik.

Halofantrin prodlužuje interval QT a nemá být podáván současně s jinými léky, které mohou vyvolat poruchy srdečního rytmu, jako je hydroxychlorochin. Rovněž riziko ventrikulární arytmie může být zvýšené při souběžném podání hydroxychlorochinu a jiných léků ovlivňujících srdeční činnost jako je amiodaron a moxifloxacin.

Při současném podávání cyklosporinu s hydroxychlorochinem bylo hlášeno zvýšení hladiny cyklosporinu v plazmě.

Hydroxychlorochin může snižovat křečový práh. Je známo, že současné podávání hydroxychlorochinu s jinými antimalariky (např. meflochin), snižuje křečový práh a může tak zvýšit riziko křečí.

Při současném podávání s hydroxychlorochinem může být účinek antiepileptik narušen.

V interakční studii s jednorázovou dávkou bylo zjištěno, že chlorochin snižuje biologickou dostupnost prazikvantelu. Není známo, zda podobný efekt nastává i při současném podávání hydroxychlorochinu a prazikvantelu. Vzhledem k podobné struktuře a podobným farmakokinetickým vlastnostem mezi hydroxychlorochinem a chlorochinem se předpokládá stejný efekt i pro hydroxychlorochin.

Při současném podávání s agalsidázou je teoretické riziko inhibice aktivity intracelulární α -galaktosidázy.

Současné podávání hydroxychlorochinu s léky, o nichž je známo, že působí toxicky na sítnici, jako je například tamoxifen, není doporučeno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Hydroxychlorochin prostupuje placentou. O užívání během těhotenství je nedostatek údajů. Je třeba vzít v úvahu, že užívání 4-aminochinolinů v terapeutických dávkách je dáváno do souvislosti s poškozením CNS, včetně ototoxicity (sluchová a vestibulární toxicita, vrozená hluchota), krvácení do sítnice a abnormální pigmentace sítnice. Hydroxychlorochin se během těhotenství nemá podávat, vyjma případů, kdy dle lékaře potencionální přínos převáží možné riziko.

Kojení

Užití hydroxychlorochinu během kojení má být pečlivě zváženo. Bylo prokázáno, že je v malém množství vylučován do mateřského mléka a je známo, že kojenci jsou extrémně citliví na toxické účinky 4-aminochinolinů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni, že přípravek může ovlivnit akomodaci a způsobit rozmazané vidění, což může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud to stav pacienta dovoluje, může se dávka dočasně snížit.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: útlum kostní dřeně, anemie, aplastická anemie, agranulocytóza, leukopenie a trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Není známo: kopřivka, angioedém a bronchospasmus.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie;

Není známo: hypoglykemie (viz bod 4.4).

Hydroxychlorochin může zhoršit porfyrii.

Psychiatrické poruchy

Časté: afektivní labilita;

Méně časté: nervozita;

Není známo: psychóza, sebevražedné chování.

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy;

Méně časté: závratě;

Není známo: křeče.

Extrapyramidové poruchy jako dystonie, dyskineze a třes (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění kvůli poruchám akomodace, které je závislé na dávce a je reverzibilní.

Méně časté: retinopatie se změnami pigmentace a defekty zorného pole. V počátečních stádiích jsou po vysazení přípravku reverzibilní. Nedojde-li k vysazení včas, existuje riziko progresu i po ukončení terapie.

Pacienti s retinálními změnami mohou být zpočátku bez průvodních příznaků, nebo se u nich mohou vyskytnout paracentrální výpadky zorného pole nebo pericentrálního prstencového typu, temporální výpadek zorného pole a abnormální barevné vidění.

Byly hlášeny i změny rohovky včetně edému a ztráty průsvitnosti. Tyto jsou buď bez příznaků, nebo mohou způsobovat poruchy vidění, jako prstencové stíny v zorném poli, rozmazané vidění nebo fotofobie. Tyto příznaky mohou být přechodné nebo vymizí po přerušení léčby.

Není známo:

Byly hlášeny případy makulopatie a makulární degenerace, které mohou být ireverzibilní.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo, tinitus;

Není známo: ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Není známo:

kardiomyopatie, která může vést k srdečnímu selhání, v některých případech s fatálním průběhem.

Pokud jsou zjištěny poruchy vedení (raménkové blokády/atrioventrikulární blokáda), stejně jako biventrikulární hypertrofie, je podezření na chronickou toxicitu. Vysazení léčivého přípravku může vést k úpravě.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: bolesti břicha, nauzea;

Časté: průjem, zvracení.

Tyto příznaky obvykle vymizí po snížení dávky nebo ukončení terapie.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: abnormální jaterní testy;

Není známo: fulminantní jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: kožní vyrážka, pruritus;

Méně časté: pigmentové změny kůže a sliznic, šedivění vlasů, alopecie.

Po skončení terapie jsou tyto příznaky obvykle rychle reverzibilní.

Není známo: bulózní vyrážka včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS), fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). AGEP je nutné odlišit od psoriázy, i když hydroxychlorochin může vyvolat ataku psoriázy. Může být spojena s horečkou a leukocytózou. Po vysazení léku je výsledek obvykle pozitivní.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: senzomotorické poruchy;

Není známo: myopatie kosterního svalstva nebo neuromyopatie vedoucí k progresivní slabosti a atrofii proximálních skupin svalů. Myopatie může být reverzibilní po přerušení léčby, ale úprava stavu může trvat mnoho měsíců. Studie snížení šlachových reflexů a poruchy nervové vodivosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování 4-aminochinolinovými sloučeninami je nebezpečné zejména u kojenců a malých dětí, kde již dávka 1 až 2 g může být fatální.

Příznaky předávkování mohou zahrnovat bolesti hlavy, poruchy zraku, kardiovaskulární kolaps, křeče, hypokalemie, poruchy rytmu a vedení včetně prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, ventrikulární tachykardie a ventrikulární fibrilace, následované náhlou potenciálně fatální zástavou srdce a dýchání. Tyto symptomy se mohou objevit krátce po požití nadměrné dávky a je nutná okamžitá léčba.

Léčba

Je třeba vyvolat zvracení nebo provést výplach žaludku. Aktivní uhlí v dávce nejméně 5x takové, jaká způsobila předávkování, může inhibovat další absorpci, pokud je podána žaludeční sondou po předchozím výplachu a během 30 minut po předávkování.

Některé studie uvádějí snížení kardiotoxicity hydroxychlorochinu po parenterálním podání diazepamem.

U pacienta se po předávkování může vyvinout i šokový stav, je tedy třeba učinit příslušná protišoková opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimalarika,
ATC kód: P01BA02

Hydroxychlorochin je 4-aminochinolinové antimalarikum, které má dosti rychlou schizontocidní a také určitou gametocidní aktivitu. Jde také o pomalu působící antirevmatikum.

Na terapeutickém působení hydroxychlorochinu se pravděpodobně podílí několik farmakologických účinků: interakce se sulfhydrylovými skupinami; ovlivnění enzymové aktivity (fosfolipáza, NADH- cytochrom-C-reduktáza, cholinesteráza, proteázy a hydrolázy); vazba na DNA; stabilizace lyzozomálních membrán; inhibice tvorby prostaglandinů, inhibice chemotaxe polymorfonukleárů a fagocytózy; možná i interference s tvorbou interleukinu 1 v monocytech a inhibice uvolňování superoxidů z neutrofilů.

Hydroxychlorochin se koncentruje v intracelulárních vesikulách a zvyšuje jejich pH, čímž lze vysvětlit jeho účinky jak antiprotozoální, tak antirevmatické.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hydroxychlorochin se po perorálním podání rychle vstřebává. Průměrná biologická dostupnost činí 74 %. Distribuuje se široce po celém organismu, kumuluje se v krvinkách, játrech, plicích, ledvinách a očích. V játrech se částečně přeměňuje na aktivní ethylované metabolity a vylučuje se hlavně močí (z 25 % v nezměněné podobě), ale také žlučí. Vylučování je pomalé, konečný eliminační poločas činí 50 dní (plná krev) a 32 dní (plazma).

Hydroxychlorochin prochází placentou a pravděpodobně se stejně jako chlorochin vylučuje mateřským mlékem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost a účinnost přípravku byla ověřena dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, povidon 25, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, potahová soustava OPADRY II OY-L-28900 bílá: hypromelosa, makrogol 4000, oxid titaničitý, monohydrát laktózy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

60 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/ 176a, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

25/209/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 4. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 4. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 3. 2017