

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Plaquenil 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg θειικής υδροξυγλωροκίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 30,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά αμφίκυρτα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του δισκοειδή και συστηματικού ερυθματώδη λύκου και δερματολογικών καταστάσεων που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από το ηλιακό φως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες), του δισκοειδή και συστηματικού ερυθματώδη λύκου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται από του στόματος. Θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή με ένα ποτήρι γάλα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όλες οι δόσεις αναφέρονται σε θειική υδροξυγλωροκίνη και όχι στην αντίστοιχη βάση.

Η υδροξυγλωροκίνη έχει αθροιστική δράση και απαιτεί αρκετές εβδομάδες για να εκδηλωθούν τα οφέλη θεραπευτικά της αποτελέσματα, ενώ ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιασθούν σχετικά νωρίς. Εάν δεν παρουσιασθεί αντικειμενική βελτίωση εντός 6 μηνών, το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί.

- Δισκοειδής και συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Στους ενήλικες, αρχικά 400 έως 800 mg ημερησίως.

Θεραπεία συντήρησης, 200 έως 400 mg ημερησίως.

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στους ενήλικες, αρχικά 400 έως 600 mg ημερησίως.
Θεραπεία συντήρησης, 200 έως 400 mg ημερησίως.

- **Δερματολογικές καταστάσεις που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από το ηλιακό φως**
Η θεραπεία πρέπει να περιορίζεται στις περιόδους μέγιστης έκθεσης στο φως.
Για τους ενήλικες: 400 mg ημερησίως για τον πρώτο μήνα και 200 mg ημερησίως στη συνέχεια, αν απαιτηθεί.

Ως δόση συντήρησης θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6,5 mg/kg ημερησίως υπολογισμένη με το ιδανικό και όχι το πραγματικό σωματικό βάρος.

Κορτικοειδή και σαλικυλικά μπορεί να συνδυαστούν με το Plaquenil και συνήθως η δόση τους μειώνεται ή σταματά αφού το φάρμακο χορηγηθεί για μερικές εβδομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 6,5 mg/kg ημερησίως με βάση το ιδανικό σωματικό βάρος. Επομένως, το δισκίο των 200 mg δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιά με ιδανικό σωματικό βάρος μικρότερο των 31 kg.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις ενώσεις της 4-αμινοκινολίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Προϋπάρχουσα ωχροπάθεια.
- Παιδιά κάτω των 6 ετών (τα δισκία των 200 mg δεν προσαρμόζονται στο αναλογούν ιδανικό σωματικό βάρος < 31 kg).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας, και οι δύο οφθαλμοί πρέπει να εξετασθούν με προσεκτική οφθαλμοσκόπηση για έλεγχο της οπτικής οξύτητας, του οπτικού πεδίου και της οπτικής αντίληψης χρωμάτων, και με βυθοσκόπηση. Κατόπιν, η εξέταση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε χρόνο.

Η τοξική επίδραση στον αμφιβληστροειδή εξαρτάται από τη δοσολογία. Ο κίνδυνος αμφιβληστροειδοπάθειας είναι μικρός με ημερήσιες δόσεις μέχρι 6,5 mg/kg βάρους σώματος. Υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης προκαλεί άμεση αύξηση του κινδύνου τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή.

Αυτή η εξέταση θα πρέπει να γίνεται πιο συχνά ανάλογα με τον ασθενή, στις κατωτέρω περιπτώσεις:

- ημερήσια δόση που υπερβαίνει τα 6,5 mg/kg ιδανικού βάρους σώματος. Το απόλυτο βάρος σώματος χρησιμοποιούμενο ως οδηγός για τη δοσολογία, μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία στους παχύσαρκους,
- αθροιστική δόση μεγαλύτερη των 200 g,
- νεφρική ανεπάρκεια,
- ηλικιωμένοι,
- μειωμένη οπτική οξύτητα.

Εάν παρουσιασθεί κάποια οπτική διαταραχή (όπως στην οπτική οξύτητα και στην οπτική αντίληψη χρωμάτων), η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανή επιδείνωση. Αλλαγές του αμφιβληστροειδούς (και οπτικές ανωμαλίες) μπορεί να εμφανισθούν ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ταυτόχρονη χρήση υδροξυχλωροκίνης με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν τοξική βλάβη στον αμφιβληστροειδή, όπως η ταμοξιφαίνη, δεν συνιστάται.

Υπογλυκαιμία

Η υδροξυγλωροκίνη έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί σοβαρή υπογλυκαιμία, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συνείδησης, που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς αντιδιαβητικά φάρμακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυγλωροκίνη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και τα σχετιζόμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν υπογλυκαιμία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυγλωροκίνη, πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα σακχάρου του αίματός τους και να αναθεωρείται η αγωγή τους αναλόγως.

Παράταση του διαστήματος QT

Η υδροξυγλωροκίνη έχει τη δυνατότητα να παρατείνει (επιμηκύνει) το διάστημα QTc σε ασθενείς με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Η υδροξυγλωροκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένα επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή/και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως:

- καρδιακή νόσο, π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
- προαρρυθμικές καταστάσεις, π.χ. βραδυκαρδία (<50 bpm)
- ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών
- μη διορθωμένη υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησιαίμια
- κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με παράγοντες που παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες.

Το μέγεθος της παράτασης του διαστήματος QT μπορεί να αυξηθεί με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση (βλ. επίσης παραγράφους 4.8 και 4.9).

Εάν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυγλωροκίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εκτελείται ΗΚΓ.

Χρόνια καρδιακή τοξικότητα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοκαρδιοπάθειας που οδήγησαν σε καρδιακή ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν Plaquenil (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδιοπάθειας και εάν αναπτυχθεί μυοκαρδιοπάθεια, το Plaquenil θα πρέπει να διακόπτεται. Η χρόνια τοξικότητα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν διαταραχές αγωγιμότητας (σκελικός αποκλεισμός/κολποκοιλιακός καρδιακός αποκλεισμός) καθώς και υπερτροφία και των δύο κοιλιών έχουν διαγνωστεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Άλλη παρακολούθηση για μακροχρόνια θεραπεία

Σε ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία μακράς διάρκειας συνιστώνται πλήρεις περιοδικές εξετάσεις αίματος και η υδροξυγλωροκίνη θα πρέπει να διακοπεί αν παρουσιασθούν διαταραχές. Όλοι οι ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία μακράς διάρκειας θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο της λειτουργίας του μυοσκελετικού συστήματος και των τενόντιων αντανακλαστικών. Εάν παρουσιασθεί αδυναμία, το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί.

Πιθανός καρκινογόνος κίνδυνος

Τα πειραματικά δεδομένα έδειξαν πιθανό κίνδυνο πρόκλησης γονιδιακών μεταλλάξεων. Τα δεδομένα καρκινογένεσης σε ζώα είναι διαθέσιμα μόνο για ένα είδος για το παρόμοιας δομής φάρμακο γλωροκίνη και η μελέτη αυτή ήταν αρνητική (βλ. παράγραφο 5.3). Στους ανθρώπους δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία.

Αυτοκτονική συμπεριφορά έχει αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις σε ασθενείς υπό αγωγή με υδροξυγλωροκίνη.

Μπορεί να παρουσιαστούν εξωπυραμидικές διαταραχές με το Plaquenil.

Η θειική υδροξυγλωροκίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν δερματικές αντιδράσεις.

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών με ηπατική ή νεφρική βλάβη, στους οποίους η μείωση της δοσολογίας μπορεί να είναι αναγκαία, καθώς επίσης και εκείνων που παίρνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία αυτών των οργάνων.

Συνιστάται επίσης προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών με γαστρεντερικές, νευρολογικές ή αιματολογικές διαταραχές, με ευαισθησία στην κίνηση, με ανεπάρκεια G-6PD, με πορφύρα και με ψωρίαση.

Τα μικρά παιδιά είναι ιδιαίτερος ευαίσθητα στις τοξικές επιδράσεις των 4-αμινοκινολινών. Για τον λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να ειδοποιούνται, ώστε να φυλάσσουν το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

Αν και ο κίνδυνος καταστολής του μυελού των οστών είναι μικρός, συνιστάται περιοδική εξέταση αίματος, καθώς έχουν αναφερθεί διαταραχές του αιμοποιητικού όπως αναιμία, απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, ελάττωση των λευκοκυττάρων και θρομβοπενία. Εάν παρουσιαστεί κάποια διαταραχή, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου.

Λόγω της περιεχόμενης λακτόζης, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η σύγχρονη χορήγηση υδροξυγλωροκίνης με διγοξίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης στον ορό. Τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη θεραπεία.

Επειδή η υδροξυγλωροκίνη μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα της υπογλυκαιμικής αγωγής, μπορεί να χρειαστεί να μειωθούν οι δόσεις της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT / που μπορούν να επάγουν καρδιακή αρρυθμία: Η υδροξυγλωροκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA και III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, ορισμένα αντιλοιμώδη, λόγω αυξημένου κινδύνου κοιλιακής αρρυθμίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9). Η αλοφαντρίνη δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με υδροξυγλωροκίνη. Αναφέρθηκε αύξηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο πλάσμα όταν συγχορηγήθηκαν κυκλοσπορίνη και υδροξυγλωροκίνη.

Η υδροξυγλωροκίνη μπορεί να χαμηλώσει τον ουδό των σπασμών. Η συγχορήγηση υδροξυγλωροκίνης με άλλα ανθελονοσιακά που είναι γνωστό ότι χαμηλώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. μεφλοκίνη) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σπασμών. Η δραστηριότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων μπορεί να επηρεαστεί εάν συγχορηγούνται με υδροξυγλωροκίνη.

Σε μονής δόσης μελέτη αλληλεπίδρασης, η γλωροκίνη έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της πραζικουαντέλης. Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει παρόμοια επίδραση όταν συγχορηγούνται η υδροξυγλωροκίνη και η πραζικουαντέλη. Κατ' επέκταση λόγω των ομοιοτήτων

στη δομή και στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ της υδροξυχλωροκίνης και της χλωροκίνης, μία παρόμοια επίδραση μπορεί να αναμένεται για την υδροξυχλωροκίνη.

Υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος αναστολής της δραστηριότητας της ενδοκυτταρικής α-γαλακτοσιδάσης όταν η υδροξυχλωροκίνη συγχωρηγείται με αγαλσιδάση.

Η θειική υδροξυχλωροκίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με τις ουσίες που είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με τη χλωροκίνη, παρότι δεν υπάρχουν ειδικές αναφορές. Παραδείγματα τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι η ενίσχυση του αποκλεισμού στη νευρομυϊκή σύναψη από αμινογλυκοσίδες, η αναστολή του μεταβολισμού της υδροξυχλωροκίνης από τη σιμετιδίνη που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της στο πλάσμα, η ανταγωνιστική δράση στη νεοστιγμίνη και πυριδοστιγμίνη, η μείωση στην ανοσολογική αντίδραση στην πρωτογενή ανοσοποίηση με ενδοδερμική χορήγηση εμβολίου λύσσας (ανθρώπινου διπλοειδούς κυττάρου).

Όπως και με τη χλωροκίνη, τα αντιόξινα μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της υδροξυχλωροκίνης. Για τον λόγο αυτό συνιστάται να μεσολαβεί διάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων Plaquenil και αντιόξινου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μόνο περιορισμένα προκλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για την υδροξυχλωροκίνη, επομένως λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα για τη χλωροκίνη λόγω της ομοιότητας της δομής και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων μεταξύ των δύο προϊόντων.

Σε μελέτες σε ζώα με τη χλωροκίνη, η αναπτυξιακή τοξικότητα του εμβρύου παρουσιάστηκε σε πολύ υψηλές, υπερθεραπευτικές δόσεις (κυμαινόμενες από 250 έως 1500 mg/kg σωματικού βάρους). Τα προκλινικά δεδομένα της χλωροκίνης δείχνουν δυνητικό κίνδυνο γονοτοξικότητας σε ορισμένα δοκιμαστικά συστήματα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε ανθρώπους, στις συνιστώμενες δόσεις για την προφύλαξη και τη θεραπεία της ελονοσίας με χλωροκίνη:

Η χλωροκίνη χρησιμοποιήθηκε με ασφάλεια σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες παρατήρησης, καθώς και η μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων προοπτικών μελετών με μεγάλη έκθεση, δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών ή δυσμενών εκβάσεων εγκυμοσύνης.

Για την υδροξυχλωροκίνη, όταν χρησιμοποιείται σε μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις για αυτοάνοσες ασθένειες:

Οι μελέτες παρατήρησης, καθώς και η μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων προοπτικών μελετών σε μακροχρόνια χρήση με μεγάλη έκθεση, δεν έχουν παρατηρήσει στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο συγγενών παραμορφώσεων ή δυσμενών εκβάσεων εγκυμοσύνης.

Η υδροξυχλωροκίνη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν, κατά την κρίση του γιατρού, τα εξατομικευμένα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αρσενική γονιμότητα επηρεάζεται δυσμενώς με τη χλωροκίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο.

Θηλασμός

Η υδροξυχλωροκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα (λιγότερο από 3% της μητρικής δόσης μετά τη διόρθωση του σωματικού βάρους). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια στο βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη. Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, σύμφωνα με την ένδειξη και τη διάρκεια της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την οδήγηση και τη χρήση μηχανημάτων εφ' όσον η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να εξασθενήσει την ικανότητα προσαρμογής και να προκαλέσει θάμβος οράσεως. Εάν η κατάσταση δεν βελτιωθεί από μόνη της, μπορεί να χρειασθεί προσωρινή μείωση της δόσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα εμφάνισης κατά CIOMS ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές (≥ 1 έως $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1$ έως $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01$ έως $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστής συχνότητας: Καταστολή του μυελού των οστών, αναιμία, απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστής συχνότητας: Κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Ανορεξία

Μη γνωστής συχνότητας: Υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4)

Η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να επιδεινώσει την πορφυρία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Ασταθές συναίσθημα

Όχι συχνές: Νευρική κατάσταση

Μη γνωστής συχνότητας: Ψύχωση, αυτοκτονική συμπεριφορά

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: Ζάλη

Μη γνωστής συχνότητας: Σπασμοί, έχουν αναφερθεί με αυτή την κατηγορία φαρμάκων.

Εξωπυραμιδικές διαταραχές όπως δυστονία, δυσκινησία, τρόμος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: Θάμβος οράσης οφειλόμενο σε διαταραχές της προσαρμοστικότητας το οποίο είναι δόσοεξαρτώμενο και αναστρέψιμο.

Όχι συχνές: Αμφιβληστροειδοπάθεια με αλλοίωση της χρώσης και ελάττωση του οπτικού πεδίου. Στα αρχικά στάδια είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της υδροξυχλωροκίνης. Εάν αφεθεί να εξελιχθεί μπορεί να αποτελέσει παράγοντα δυσμενούς πρόγνωσης ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς μπορεί να είναι αρχικά ασυμπτωματικοί ή μπορεί να εμφανίζουν όραση με σκοτώματα με παρακεντρικά ή περικεντρικά δακτυλιοειδή, κροταφικά σκοτώματα και μη φυσιολογική οπτική αντίληψη χρωμάτων.

Έχουν αναφερθεί αλλοιώσεις του κερατοειδούς που περιλαμβάνουν οίδημα και θολερότητα. Αυτές είναι είτε ασυμπτωματικές ή μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές όπως φωτεινό στέφανο, θάμβος οράσης ή φωτοφοβία. Είναι συνήθως παροδικές ή αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Μη γνωστής συχνότητας: Περιστατικά ωχροπάθειας και εκφύλισης της ωχράς κηλίδας έχουν αναφερθεί και μπορεί να είναι μη αναστρέψιμα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου συστήματος

Όχι συχνές: Ίλιγγος, εμβοές

Μη γνωστής συχνότητας: Κώφωση

Καρδιακές διαταραχές

Μη γνωστής συχνότητας: Παράταση του διαστήματος QT σε ασθενείς με ειδικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε αρρυθμία (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, κοιλιακή ταχυκαρδία) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9).

Μυοκαρδιοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9).

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη χρόνια τοξικότητα όταν ανευρίσκονται διαταραχές αγωγιμότητας (αποκλεισμός σκέλους/κολποκοιλιακός αποκλεισμός), καθώς επίσης υπερτροφία και των δύο κοιλιών. Η διακοπή του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε ανάρρωση.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Κοιλιακό άλγος, ναυτία

Συχνές: Διάρροια, εμετός

Αυτά τα φαινόμενα συνήθως εξαφανίζονται αμέσως με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Μη γνωστής συχνότητας: Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Δερματικά εξανθήματα, κνησμός

Όχι συχνές: Διαταραχές μελάγχρωσης στο δέρμα και στον βλεννογόνο, αποχρωματισμός του τριχωτού της κεφαλής, αλωπεκία

Αυτές συνήθως υποχωρούν αμέσως με τη διακοπή της θεραπείας.

Μη γνωστής συχνότητας: Φυσαλιδώδη εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, Σύνδρομο υπερευαισθησίας με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS syndrome), φωτοευαισθησία, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP).

Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) θα πρέπει να διαχωριστεί από την ψωρίαση, αν και η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να επιταχύνει την εμφάνιση ψωρίασης. Μπορεί να συνδυασθεί με πυρετό και υπερλευκοκυττάρωση. Η έκβαση είναι συνήθως ευνοϊκή μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: Διαταραχές αισθητικοκινητικότητας

Μη γνωστής συχνότητας: Μυοπάθεια των σκελετικών μυών ή νευρομυοπάθεια που οδηγούν σε προοδευτική αδυναμία και ατροφία των εγγύς μυϊκών ομάδων.

Η μυοπάθεια μπορεί να είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου, αλλά για την ανάρρωση μπορεί να απαιτηθούν πολλοί μήνες.

Καταστολή των τενόντιων αντανακλαστικών και μη φυσιολογικές δοκιμασίες νευρικής αγωγιμότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με 4-αμινοκινολίνες είναι επικίνδυνη ιδιαίτερα στα βρέφη, καθώς ακόμη και ποσότητα 1-2 g έχει αποδειχθεί θανατηφόρα.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, καρδιαγγειακή κατέρρευση, σπασμούς, υποκαλιαιμία, διαταραχές ρυθμού και αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής, αύξησης του εύρους του συμπλέγματος QRS, βραδυαρρυθμιών, κομβικού ρυθμού, κολποκοιλιακού αποκλεισμού, ακολουθούμενες από ξαφνική πιθανώς θανατηφόρα αναπνευστική και καρδιακή ανακοπή. Επειδή αυτά τα φαινόμενα μπορεί να παρουσιασθούν αμέσως μετά από τη λήψη υπερβολικής δόσης, απαιτείται άμεση ιατρική φροντίδα. Πρέπει να γίνει άμεση κένωση του στομάχου, είτε με πρόκληση εμετού είτε με πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας σε μία δόση τουλάχιστον πενταπλάσια της υπερδοσολογίας μπορεί να αναστείλει την περαιτέρω απορρόφηση εάν εισαχθεί στο στομάχι με σωλήνα μετά την πλύση και εντός 30 λεπτών από τη λήψη της υπερβολικής δόσης.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση διαζεπάμης παρεντερικά, διότι έχουν ανακοινωθεί μελέτες για την ωφελιμότητά της στην αναστροφή της καρδιακής τοξικότητας από τη χλωροκίνη.

Αναπνευστική υποστήριξη και αντιμετώπιση του shock θα πρέπει να διενεργείται όταν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανθελονοσιακά-αμινοκινολίνες, κωδικός ATC: P01BA02

Η υδροξυχλωροκίνη, μια ανθελονοσιακή 4-αμινοκινολίνη η οποία συνδυάζει ταχεία σχιζοκτόνο δράση στο αίμα με κάποια γαμετοκτόνο δράση, θεωρείται επίσης αντιρρευματικό φάρμακο με βραδεία δράση.

Η υδροξυχλωροκίνη έχει αρκετές φαρμακολογικές δράσεις οι οποίες μπορεί να εμπλακούν στα θεραπευτικά της αποτελέσματα.

Αυτές περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση με την ομάδα του σουλφουδριλίου, μετριασμό της ενζυμικής δραστηριότητας (συμπεριλαμβανομένων των φωσφολιπάσης, NADH-κυττόχρωμα C ρεδοκτάσης, χολινεστεράσης, πρωτεάσης και υδρολασών), δέσμευση με το DNA, σταθεροποίηση της μεμβράνης των λυσοσωμάτων, αναστολή της σύνθεσης των προσταγλαδινών, χημειόταξη και φαγοκύτωση των πολυμορφοπύρηνων, πιθανή δράση στην παραγωγή ιντερλευκίνης 1 από τα μονοκύτταρα και αναστολή της απελευθέρωσης υπεροξειδίων από τα ουδετερόφιλα.

Η συμπύκνωση και η αύξηση του pH στα ενδοκυττάρια όξινα κυστίδια μπορεί ωστόσο να εξηγήσει τόσο τα αντιπρωτοζωϊκά όσο και τα αντιρρευματικά της αποτελέσματα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η υδροξυχλωροκίνη έχει φαρμακολογική δράση, φαρμακοκινητική και μεταβολισμό παρόμοια με εκείνα της χλωροκίνης.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η υδροξυχλωροκίνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως.

Σε μία μελέτη, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις υδροξυχλωροκίνης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση 400 mg σε υγιή άτομα κυμαίνονταν από 53-208 ng / ml με μέσο όρο 105 ng / ml. Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 1,83 ώρες.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης από το πλάσμα ποικίλλει, ανάλογα με το χρονικό διάστημα μέτρησης του μετά τη χορήγηση, ως εξής: 5,9 ώρες (όταν μετράται από C_{max} έως 10 ώρες μετά τη χορήγηση), 26,1 ώρες (όταν μετράται από 10 έως 48 ώρες μετά τη χορήγηση) και 299 ώρες (όταν μετράται από 48 έως 504 ώρες μετά τη χορήγηση).

Η μητρική ουσία και οι μεταβολίτες κατανομούνται ευρέως στο σώμα και αποβάλλονται από τα ούρα, όπου το 3% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε σε 24 ώρες σε μία μελέτη.

Η υδροξυχλωροκίνη διαπερνά τον πλακούντα και είναι πιθανόν να απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα όπως η χλωροκίνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μόνο περιορισμένα προκλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για την υδροξυχλωροκίνη, ως εκ τούτου, λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα για τη χλωροκίνη, λόγω της ομοιότητας της δομής και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων μεταξύ των 2 προϊόντων.

Γονοτοξικότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη γονοτοξικότητα της υδροξυχλωροκίνης. Η χλωροκίνη αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως ένας ασθενής γονοτοξικός παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει τόσο γονιδιακές μεταλλάξεις όσο και χρωμοσωμικές/DNA διασπάσεις. Οι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν παρεμβολή DNA ή επαγωγή οξειδωτικού stress. Οι δημοσιεύσεις ανέφεραν τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα στις *in vitro* μεθόδους αναστροφής γονιδιακών μεταλλάξεων με τη χρήση βακτηρίων (δοκιμή Ames) και στις *in vivo* μελέτες που χρησιμοποίησαν τρωκτικά (ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων κυττάρων του μυελού των οστών ποντικού, ανωμαλία χρωμοσωμάτων κυττάρων του μυελού των οστών ποντικού και θραύσεις κλώνου DNA αρουραίου σε πολλαπλά όργανα όταν χορηγήθηκε στα ζώα με την ενδοπεριτοναϊκή οδό). Αυτά τα χρωμοσωμικά αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν όταν η χλωροκίνη χορηγήθηκε σε ζώα από του στόματος (δηλ. τη θεραπευτική οδό χορήγησης). Συνολικά αυτά τα στοιχεία για τα κύτταρα και τα τρωκτικά δείχνουν στοιχεία γονοτοξικού δυναμικού, αλλά παρατηρήθηκαν αποκλίσεις μεταξύ των δημοσιευμένων δεδομένων.

Καρκινογένεση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την καρκινογένεση από υδροξυχλωροκίνη.

Σε μια διετή μελέτη σε αρουραίους με χλωροκίνη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στις νεοπλασματικές ή πολλαπλασιαστικές μεταβολές. Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη σε ποντίκια. Δεν υπήρξαν πολλαπλασιαστικές αλλαγές στις μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την τερατογένεση από την υδροξυχλωροκίνη. Με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές Μη-καλής Εργαστηριακής Πρακτικής, η χλωροκίνη είναι τερατογόνος σε αρουραίους μετά από χορήγηση πολύ υψηλών, υπερθεραπευτικών δόσεων, δηλ. μεταξύ 250 και 1500 mg/kg, παρουσιάζοντας ποσοστό εμβρυϊκής θνησιμότητας 25% και οφθαλμικές δυσπλασίες σε 45% των εμβρύων στην ομάδα 1000 mg/kg. Οι αυτοραδιογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι όταν χορηγείται στην αρχή ή στο τέλος της κύησης, η χλωροκίνη συσσωρεύεται στα μάτια και στα αυτιά.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη δράση της υδροξυχλωροκίνης στη γονιμότητα.

Μία μελέτη σε αρσενικούς αρουραίους μετά από 30 ημέρες από του στόματος θεραπείας με χλωροκίνη σε δόση 5 mg/ημέρα έδειξε μείωση στο ποσοστό γονιμότητας, στα επίπεδα τεστοστερόνης, στο βάρος των όρχεων, στην επιδιδυμίδα, στις σπερματοδόχους κύστες και στον προστάτη.

Το ποσοστό γονιμότητας μειώθηκε επίσης σε μία άλλη μελέτη αρουραίων μετά από 14 ημέρες ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας με 10 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Ποβιδόνη
Άμυλο αραβοσίτου
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:

OPADRY OY-L-28900 το οποίο περιέχει υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, διοξειδίο του τιτανίου CI 77891 E171, μονοϋδρική λακτόζη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από φύλλα PVC/Aluminium. Κάθε κυψέλη περιέχει 10 ή 15 λευκά, αμφίκυρτα δισκία. Χάρτινο κουτί που φέρει τις απαραίτητες επισημάνσεις και περιλαμβάνει τα δισκία (3 κυψέλες × 10 ή 2 κυψέλες × 15) και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κυψέλες από φύλλα PVC/Aluminium. Χάρτινο κουτί που φέρει τις απαραίτητες επισημάνσεις και περιλαμβάνει 60 ή 100 δισκία σε κυψέλες (blisters) και το φύλλο οδηγιών χρήσης (BT × 60 ή BT × 100).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α,
176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

4321/91/15-09-92

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 1992
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2020