

1. IME ZDRAVILA

Hidroksiklorokinjev sulfat Accord 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg hidroksiklorokinijevega sulfata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 35,50 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bele do belkaste bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki arašida, z vtisnjeno oznako »H11« na eni strani in brez oznake na drugi strani, z dimenzijami približno $12,80 \pm 0,05 \text{ mm} \times 6,10 \pm 0,05 \text{ mm}$

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Hidroksiklorokinjev sulfat Accord tablete so priporočene za zdravljenje revmatoidnega artritisa, diskoidnega in sistemskega eritematoznega lupusa ter fotodermatoz.

Zdravilo je pri odraslih indicirano tudi za preprečevanje in zdravljenje malarije brez zapletov, ki jo povzročajo *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* in na klorokin občutljiva *P. falciparum*.

Pediatrična populacija (≥ 6 let in ≥ 31 kg)

Zdravljenje juvenilnega idiopatičnega artritisa (v kombinaciji z drugimi terapijami), diskoidnega in sistemskega eritematoznega lupusa.

Indicirano tudi za preprečevanje in zdravljenje malarije brez zapletov, ki jo povzročajo *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* in na klorokin občutljiva *P. falciparum*.

Na klorokin odporno *P. falciparum* in na klorokin vse bolj odporno *P. vivax* najdemo na veliko območjih, ki omejujejo uporabnost hidroksiklorokina na teh območjih. Upoštevati je treba uradne smernice in lokalne informacije o pojavu odpornosti na antimalarike (npr. direktive Svetovne zdravstvene organizacije in direktive v zvezi z javnim zdravjem).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Hidroksiklorokin ima kumulativni učinek in za dosego terapevtskega učinka pri revmatoidnih boleznih je potrebnih nekaj tednov, manjši neželeni učinki pa se lahko pojavijo relativno zgodaj.

Če pri zdravljenju revmatoidnih boleznih po 6 mesecih ni izboljšanja, je treba zdravljenje prekiniti.

Revmatoidni artritis

Odrasli (vključno s starostniki)

Začetni odmerek: 400 mg (2 tableti) enkrat na dan v obliki enkratnega odmerka ali v dveh ločenih odmerkih.

Zdravljenje je treba nadaljevati 6–8 tednov, nakar se oceni učinek. Pri dobrem odzivu lahko dnevni odmerki po treh mesecih znižate.

Vzdrževalni odmerek: 200 mg (1 tableta) na dan in kasneje potencialno 200 mg (1 tableta) vsak drugi dan.

Juvenilni idiopatični artritis

Pediatrična populacija

Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, ki ne sme presegati 6,5 mg/kg/dan na podlagi idealne telesne mase. 200 mg tableta tako ni primerna za uporabo pri otrocih z idealno telesno maso, nižjo od 31 kg (glejte poglavje 4.3).

Sistemski in diskoidni eritematozni lupus

Odrasli

Začetni odmerek: 400 mg (2 tableti v obliki enkratnega odmerka ali v dveh ločenih odmerkih) do 600 mg (3 tablete v obliki enkratnega odmerka ali v dveh ali treh ločenih odmerkih) enkrat na dan (več tednov, če je to potrebno). Najvišji dnevni odmerek ne sme presegati 6,5 mg/kg telesne mase.

Vzdrževalni odmerek: 200 mg (1 tableta) do 400 mg (2 tableti) na dan v obliki enkratnega odmerka ali v dveh ločenih odmerkih.

Pediatrična populacija

Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, ki ne sme presegati 6,5 mg/kg/dan na podlagi idealne telesne mase. 200 mg tableta tako ni primerna za uporabo pri otrocih z idealno telesno maso, nižjo od 31 kg (glejte poglavje 4.3).

Fotodermatoze

Odrasli

Običajno zadostuje 400 mg (2 tableti) enkrat na dan v obliki enkratnega odmerka ali v dveh ločenih odmerkih.

Zdravljenje mora potekati samo v obdobjih največje izpostavljenosti svetlobi.

Malaria

Profilaksa malarije

Profilakso je treba začeti en teden pred prihodom na območje z malarijo in z njo nadaljevati še štiri tedne po odhodu s tega območja.

Odrasli

400 mg (2 tableti) na teden na isti dan v tednu.

Otroci

Tedenski profilaktični odmerek znaša 6,5 mg na kg telesne mase, a ne sme presegati največjega odmerka pri odraslih, ne glede na telesno maso. 200 mg tableta tako ni primerna za uporabo pri otrocih z idealno telesno maso, nižjo od 31 kg (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje malarije brez zapletov

Odrasli

Začetni odmerek 800 mg, ki mu 6–8 ur kasneje sledi 400 mg in nato 400 mg vsak dan naslednja dva dni (skupaj 2 grama – 10 tablet – hidrosiklorokinijevega sulfata).

Pri zdravljenju napada okužbe s *Plasmodium falciparum* in akutnega napada okužbe s *Plasmodium vivax* za supresijo zadostuje enkratni odmerek 800 mg.

Pri predpisovanju zdravljenja je treba upoštevati uradne smernice in lokalne informacije o pojavu odpornosti na antimalarike. Te vključujejo npr. smernice Svetovne zdravstvene organizacije in smernice v zvezi z javnim zdravjem.

Za eliminacijo je treba zdravljenje okužbe s *P. vivax* in *P. ovale* v ekstraeritrocitni fazi cikla plazmodija dopolniti z zdravljenjem z 8-aminokinolinom.

Otroci

13 mg/kg hidroksiklorokinijevega sulfata pri otrocih je primerljivo z 800 mg pri odraslih in 6,5 mg/kg hidroksiklorokinijevega sulfata pri otrocih je primerljivo s 400 mg pri odraslih.

V treh dneh se aplicira skupni odmerek v višini 2 gramov, kot je opisano spodaj:

- Prvi odmerek: 13 mg/kg (največ 800 mg samo enkrat).
- Drugi odmerek: 6,5 mg/kg (največ 400 mg) 6 ur po prvem odmerku.
- Tretji odmerek: 6,5 mg/kg (največ 400 mg) 18 ur po drugem odmerku.
- Četrty odmerek: 6,5 mg/kg (največ 400 mg) 24 ur po tretjem odmerku.

Posebna skupina bolnikov

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebna previdnost. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Vsak odmerek je treba vzeti po obroku.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, 4-aminokinoline ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- miastenija gravis,
- pred-obstoječa makulopatija očesa,
- pigmentozni retinitis,
- starost, nižja od 6 let (200 mg tablete niso prilagojene za telesno maso < 31 kg).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno vedenje in psihiatrične motnje

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s hidroksiklorokinom, so poročali o samomorilnem vedenju in psihiatričnih motnjah (glejte poglavje 4.8). Psihiatrični neželeni učinki se običajno pojavijo prvi mesec po začetku zdravljenja s hidroksiklorokinom, o njih pa so poročali tudi pri bolnikih brez psihiatričnih motenj v anamnezi. Bolnikom je treba svetovati, naj se čim prej posvetujejo z zdravnikom, če se jim med zdravljenjem pojavijo psihiatrični simptomi.

Retinopatija

- Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Hidroksiklorokinijev sulfat Accord je treba pri vseh bolnikih opraviti oftalmološki pregled. Oftalmološki pregled je nato treba ponoviti najmanj vsakih 6 mesecev.
- Toksični učinki na mrežnico so v večini odvisni od odmerka. Pri dnevnih odmerkih do 6,5 mg/kg telesne mase je tveganje za poškodbe mrežnice majhno. Presežen priporočeni odmerek zelo poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov na mrežnico.

Pregled mora vključevati testiranje ostrine vida in barvnega vida, natančno oftalmoskopijo, fundoskopijo in testiranje osrednjega vidnega polja z rdečo tarčo.

Ta pregled mora biti v naslednjih okoliščinah bolj pogost in prilagojen bolniku:

- dnevni odmerek presega 6,5 mg/kg puste telesne mase. Če je kot vodilo za odmerjanje uporabljena absolutna telesna masa, lahko pri bolnikih s prekomerno telesno maso to privede do prevelikega odmerjanja;
- insuficienca ledvic;
- zmanjšana ostrina vida;
- starost nad 65 let;
- kumulativen odmerek, višji od 200 g.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo abnormalen pigment, okvara vidnega polja ali katere koli druge abnormalnosti, ki jih ni mogoče pojasniti s težavami z akomodacijo, je treba zdravljenje z zdravilom Hidroksiklorokinijev sulfat Accord takoj prekiniti (glejte poglavje 4.8). Nadaljevati je treba z opazovanjem bolnika, saj lahko spremembe na mrežnici in motnje vida napredujejo tudi po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba hidroksiklorokina z zdravili, ki povzročajo toksične učinke na mrežnico, kot je tamoksifen, ni priporočljiva.

Hipoglikemija

Dokazano je, da hidroksiklorokin povzroča resno hipoglikemijo, vključno z izgubo zavesti, ki je lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antidiabetiki ali brez njih, smrtno nevarna. Bolnike, ki se zdravijo s hidroksiklorokinom, je treba opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije in z njo povezane klinične znake in simptome. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s hidroksiklorokinom pojavijo klinični simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo, je treba preveriti raven glukoze v krvi in po potrebi ponovno preučiti zdravljenje.

Med zdravljenjem s hidroksiklorokinom se lahko pojavijo ekstrapiramidne motnje (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QTc

Dokazano je, da klorokin pri nekaterih bolnikih povzroča podaljšanje intervala QTc. Klorokin je treba previdno uporabljati pri bolnikih s kongenitalnim ali dokumentirano pridobljenim podaljšanjem intervala QT in/ali z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so:

- srčne bolezni, npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt,
- proaritmčna bolezenska stanja, npr. bradikardija (< 50 utripov na minuto),
- ventrikularne disritmije v anamnezi,
- nekorrigirana hipokaliemija in/ali hipomagneziemija,
- sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5), saj lahko to povzroči večje tveganje za ventrikularne aritmije, včasih s smrtnim izidom.

Stopnja podaljšanja intervala QT se lahko z večjimi koncentracijami aktivne učinkovine poveča.

Priporočenega odmerka se zato ne sme preseči (glejte tudi poglavji 4.8 in 4.9).

Če se med zdravljenjem s klorokinom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba zdravljenje prekiniti in opraviti EKG.

Kardiomiopatija/kronični toksični učinki na srce

Pri bolnikih, ki so se zdravili s hidroksiklorokinom, so poročali o primerih kardiomiopatije s posledičnim popuščanjem srca, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Priporočljivo je redno spremljanje glede znakov in simptomov kardiomiopatije. Če se med zdravljenjem s hidroksiklorokinom pojavijo znaki in simptomi kardiomiopatije, je treba zdravljenje prekiniti. Ob diagnozi motenj prevodnosti (kračni blok/atRIOventrikularni blok) in biventrikularne hipertrofije je treba upoštevati možnost kronične toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Hidroksiklorokinijev sulfat Accord je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki lahko povzročajo neželene učinke na očeh ali koži, uporabljati previdno.

Hude kožne neželene reakcije

Med zdravljenjem s hidroksiklorokinom so poročali o primerih hudih kožnih neželenih reakcij, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Bolniki z resnimi dermatološkimi reakcijami lahko potrebujejo hospitalizacijo, saj so lahko ta stanja življenjsko nevarna in se lahko končajo s smrtjo. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na hude kožne reakcije, je treba takoj prenehati z uporabo hidroksiklorokina in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Drugo spremljanje pri dolgotrajni uporabi

Pri dolgotrajnem zdravljenju mora biti dnevni odmerek čim nižji. Zgornja meja je 400 mg/dan/leto, kar ustreza 6 mg/kg.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju:

- bolnikov z boleznimi jeter ali ledvic in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki vplivajo na te organe. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2);
- bolnikov s hudimi boleznimi prebavil, živčevja in krvi.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, občutljivih na kinin, bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, bolnikih s pozno kožno porfirijo, ki jo lahko hidroksiklorokin poslabša, in bolnikih s psoriazo, saj je lahko tveganje za pojav kožnih reakcij povečano.

Pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa, je treba redno izvajati preiskave krvi (kompletno krvno sliko (KKS)). Če se pojavijo abnormalnosti, je treba zdravljenje s hidroksiklorokinom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo dlje časa, so potrebni redni pregledi delovanja skeletno-mišičnega sistema in kitnih refleksov. Ob pojavu oslabelosti je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Ototoksičnost

S hidroksiklorokinom povzročena ototoksičnost je zelo redka, a je lahko ireverzibilna (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo pred pričetkom zdravljenja vse bolnike poučiti o tveganjih ter razmisliti o spremljanju bolnikov s predhodnimi avdiovestibularnimi motnjami ali sočasnimi dejavniki, ki jih lahko povzročajo.

Malaria

Hidroksiklorokin ni učinkovit pri na klorokin odpornih sevih *P. falciparum* in *P. vivax* in ni aktiven proti eksoeritocitnim oblikam *P. vivax*, *P. ovale* in *P. malariae*.

Dolgotrajni profilaksi malarije pri otrocih se je treba izogibati.

Otroci

Majhni otroci so še posebej občutljivi na toksične učinke 4-aminokinolinov, zato je treba bolnike opozoriti, da zdravilo Hidroksiklorokinijev sulfat Accord hranijo izven dosega in pogleda otrok.

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Obstajajo znaki, da so 4-aminokinolini, kot je hidroksiklorokin, farmakološko inkompatibilni z zaviralci monoamin oksidaze.

Poročali so o tem, da hidroksiklorokinijev sulfat zvišuje ravni digoksina v plazmi. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga zdravila, je treba skrbno spremljati ravni digoksina v serumu.

Klorokin lahko zmanjša odziv protiteles na cepivo proti steklini. Pri sočasni uporabi klorokina intradermalna aplikacija cepiva proti steklini ni priporočljiva. Odziv po intramuskularni aplikaciji je na splošno sprejet kot ustrezen.

Zdravila, ki dokazano podaljšajo interval QT/ki lahko povzročijo srčno aritmijo

Hidroksiklorokin je pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katere je dokazano, da podaljšajo interval QT, npr. antiaritmike razredov IA in III, triciklične antidepresive, antipsihotike in nekatera zdravila za zdravljenje okužb, zaradi večjega tveganja za pojav ventrikularne aritmije treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.9). Halofantrina se ne sme dajati sočasno s hidroksiklorokinom.

Pri sočasni uporabi ciklosporina in hidroksiklorokina so poročali o povišanih plazemskih koncentracijah ciklosporina.

Hidroksiklorokin lahko poveča občutljivost za epileptične napade. Uporaba hidroksiklorokina z antimalariki, ki dokazano znižujejo prag za konvulzije (npr. meflokin), lahko poveča tveganje za pojav konvulzij.

Pri sočasni uporabi s hidroksiklorokinom je delovanje antiepileptikov lahko moteno.

Ker hidroksiklorokin povečuje učinek hipoglikemičnega zdravljenja, bo morda potrebno znižanje odmerkov inzulina ali zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.

Hidroksiklorokin zavira CYP2D6. Sočasna uporaba aktivnih učinkovin, ki zavirajo CYP2D6, je odsvetovana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Hidroksiklorokin prehaja skozi placento. Zmerna količina podatkov pri nosečnicah (300–1000 nosečnosti) ne kaže na malformacijske ali feto-/neonatalne toksične učinke profilaktične uporabe hidroksiklorokina.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Derivat kinina klorokin je pri priporočenih odmerkih za profilakso (in zdravljenje) malarije varen za uporabo pri nosečnicah. Po daljši vsakodnevni uporabi visokih odmerkov klorokina med nosečnostjo pri človeku so opazili sporadične neželene učinke (kohleovestibularne abnormalnosti in abnormalnosti mrežnice), ki v večjih serijah niso bili potrjeni. Čeprav ti učinki niso bili opisani za hidroksiklorokin, je dnevna uporaba visokih odmerkov hidroksiklorokina (npr. za sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis in zdravljenje akutnega napada malarije) dovoljena le, če je uporaba strogo indicirana in če je tveganje prekinitve zdravljenja večje kot morebitno tveganje za plod.

Hidroksiklorokin se za profilakso malarije med nosečnostjo lahko uporablja, saj pri profilaktičnih odmerkih niso bili opaženi neželeni učinki na plod.

Dojenje

Hidroksiklorokin se izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki o novorojenčkih so za dolgotrajno zdravljenje zelo omejeni. Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora upoštevati možna tveganja in koristi uporabe med dojenjem ter upoštevati indikacije in trajanje zdravljenja.

Pri odmerjanju enkrat tedensko, npr. za profilakso malarije, je razpoložljiva količina hidroksiklorokina za dojenčka znatno nižja, zato je možnost za kopičenje in toksične učinke veliko nižja. Za uporabo z namenom profilakse malarije se hidroksiklorokin med dojenjem lahko uporablja. Čeprav dojenje med zdravljenjem za profilakso malarije ne velja za škodljivo, je izločena količina premajhna, da bi imela kakršen koli profilaktični učinek pri otroku.

Plodnost

Glede učinka hidroksiklorokinijevega sulfata na plodnost pri človeku ni razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kmalu po začetku zdravljenja so poročali o motnjah vizualne akomodacije, ki lahko povzročajo zamajen vid. Bolnike je treba opozoriti glede vožnje in upravljanja strojev. Pojavi se lahko tudi

omotica (glejte poglavje 4.8). Če stanje ne izzveni spontano, bo izzvenelo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem po MedDRA in razvrščeni po pogostnosti.

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $<1/10$), *občasni* ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $<1/1000$), *zelo redki* ($< 1/10.000$), *neznana* (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				mielosupresija		anemija, aplastična anemija, granulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, pospešen nastanek ali poslabšanje porfirije
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija				hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje		čustvena labilnost	nervoza			zaspanost, samomorilno vedenje, psihoza, depresija, halucinacije, anksioznost, agitacija, zmedenost, deluzije, manija in motnje spanja
Bolezni živčevja				konvulzije		čustvene motnje, glavobol, ekstrapiramidni pojavi, npr. distonija, diskinezija, tremor (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni				retinopatija s spremembami v pigmentaciji in učinki na vidno polje ¹		bolniki s spremembami na mrežnici so lahko sprva asimptomatski ali imajo skotomatski vid s paracentralnimi ali pericentralnimi obroči, temporalne skotome in nenormalen barvni vid; spremembe na roženici, vključno z edemom in motnjavami ² ; zamegljen vid zaradi motnje v akomodaciji ³
Ušesne bolezni, vključno z					izguba sluha (ireverzibilna)	vrtočlavica in tinitus

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
motnjami labirinta						
Srčne bolezni				kardiomiopatija, ki lahko vodi v popuščanje srca, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, odstopanja zgornje meje vala T na EKG		motnje prevodnosti (kračni blok/atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.4), biventrikularna hipertrofija (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT pri bolnikih s povečanim tveganjem, kar lahko povzroči aritmijo (torsades de pointes, ventrikularna tahikardija) (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Bolezni prebavil			navzea, diareja, bolečine v trebuhu ⁴	bruhanje ⁴		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						nenormalni testi delovanja jeter, fulminantna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj			multiformni eritem, fotosenzitivnost, eksfoliativni dermatitis, Sweetov sindrom in hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), glejte poglavje 4.4. AGEP je treba razlikovati od psoriaze, čeprav lahko hidrosiklorokin sproži napade psoriaze. Lahko jo spremljata povišana telesna temperatura in

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
						hiperlevkocitoza. Izid je po ukinitvi hidroksiklorokina običajno ugoden.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						miopatija ⁵ , nevro-miopatija, ki vodi do progresivne oslabelosti in atrofije proksimalnih mišičnih skupin; možne so povezane blage senzorične spremembe, zmanjšanje kitnih refleksov in nenormalna prevodnost živcev
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						urtikarija, angioedem in bronhospazem
Bolezni sečil					Pri dolgotrajnem zdravljenju s strukturno sorodnim klorokin fosfatom se je pojavila reverzibilna fosfolipidoza (povečano kopičenje znotrajceličnih fosfolipidov), vključno z ledvično fosfolipidozo. V tem primeru se lahko pojavi poslabšanje okvarjenega delovanja ledvic.	

¹V zgodnji obliki se zdi reverzibilna ob prekinitvi zdravljenja s hidroksiklorokinom. Če ne preprečimo razvoja, lahko obstaja tveganje za napredovanje tudi po prekinitvi zdravljenja.

²Spremembe so brez simptomov ali lahko povzročijo motnje, kot so svetle lise v vidnem polju, zamegljen vid ali fotofobija. Te so lahko prehodne in so reverzibilne ob prekinitvi zdravljenja.

³Ta je odvisen od odmerka in reverzibilen.

⁴Ti simptomi običajno izzvenijo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja.

⁵Ta je lahko reverzibilna ob prekinitvi zdravljenja, okrevanje pa lahko traja več mesecev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje s 4-aminokinolini je nevarno zlasti pri dojenčkih, saj lahko že odmerek 1–2 g povzroči smrt.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo glavobol, motnje vida, kardiovaskularni kolaps, konvulzije, hipokaliemijo, motnje ritme in prevodnosti, vključno s podaljšanjem intervala QT, *torsades de pointes*, ventrikularno tahikardijo in ventrikularno fibrilacijo, katerim sledi nenaden in potencialno smrtno nevaren zastoj dihanja in srca. Potrebna je takojšnja medicinska oskrba, saj se lahko ti učinki pojavijo kmalu po prevelikem odmerjanju.

Pri resni zastrupitvi se lahko pojavijo razširjen kompleks QRS, bradiaritmije, nodalni ritem, podaljšanje intervala QT, atrioventrikularni blok, ventrikularna tahikardija, *torsades de pointes* in ventrikularna fibrilacija.

Ukrepi

V roku ene ure po zaužitju je treba želodec takoj izprazniti z bruhanjem ali z izpiranjem želodca. Aktivno oglje v odmerku, ki je vsaj petkrat višji od zaužitega prevelikega odmerka, lahko zavre nadaljnjo absorpcijo, če je v želodec uveden preko cevke po izpiranju in v roku 30 minut od zaužitja prevelikega odmerka.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba razmisliti o parenteralni aplikaciji diazepama; ta je dokazano učinkovit pri zdravljenju kardiotoksičnosti klorokina.

Morda bosta potrebna podpora dihanja in razmisliti o intubaciji ali traheotomiji. Šok je treba zdraviti z administracijo tekočin (po potrebi z ekspanderji plazme) s spremljanjem centralnega venskega tlaka. V hudih primerih je treba razmisliti o administraciji dopamina.

Bolnika, ki preživi akutno fazo in je asimptomatski, je treba skrbno spremljati najmanj 6 ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiprotozoiki, aminokinolini; oznaka ATC: P01BA02

Antimalariki, kot sta klorokin in hidroksiklorokin, imajo več farmakoloških učinkov, ki lahko sodelujejo pri njihovem terapevtskem učinku pri zdravljenju revmatičnih bolezni, a njihova vloga ni znana. Ti učinki vključujejo interakcijo s sulfhidrilnimi skupinami, interferenco z delovanjem encimov (vključno s fosfolipazo, NADH–citokrom C reduktazo, holinesterazo, proteazami in hidrolazami), vezavo na DNK, stabilizacijo lizosomskih membran, inhibicijo tvorbe prostaglandina, inhibicijo kemotakse in fagocitoze polimorfonuklearnih celic, možno interferenco s tvorbo interleukina 1 iz monocitov ter inhibicijo sproščanja nevtrofilnega superoksida. Vzroka za antiprotozoalen in antirevmatičen učinek sta lahko koncentracija v znotrajceličnih veziklih in povečanje pH v teh veziklih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Hidroksiklorokin se po peroralni aplikaciji hidro absorbira. Povprečna biološka uporabnost je približno 74 %.

Porazdelitev

Porazdeli se po celem telesu, se kopiči v krvnih celicah in drugih tkivih, kot so jetra, pljuča, ledvice in oči. Delež v plazmi je vezan na približno 50 % plazemskih beljakovin.

Biotransformacija

V jetrih se delno pretvori v aktivne etilirane metabolite in se v glavnem izloči preko ledvic, 23 do 25 % v nespremenjeni obliki. Izloči se tudi z žolčem.

Izločanje

Izločanje je počasno. Končna razpolovna doba izločanja je približno 50 dni (polna kri) in 32 dni (plazma).

Hidroksiklorokin prehaja skozi placento in je pri vstopu v materino mleko najverjetneje podoben klorokinu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razen podatkov, vključenih v ostalih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni relevantnih predkliničnih podatkov o varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga

polivinil alkohol (E1203)
smukec (E553b)
makrogol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminijaste folije. Velikost pakiranja z 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Tasmowa 7
02-677 Warsaw
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02710/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 5. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 8. 2022