

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hyplaxy 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg hidroksiklorokinijevega sulfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele okrogle bikonveksne tablete s premerom 9,5 mm in oznako "200" na eni strani ter brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Hyplaxy tablete so priporočene za zdravljenje revmatoidnega artritisa, diskoidnega in sistemskega eritematoznega lupusa ter dermatoloških stanj, ki jih povzroča ali poslabša sončna svetloba.

Pediatrična populacija

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Če pri zdravljenju revmatoidnih bolezni po 6 mesecih ni izboljšanja, je treba zdravljenje prekiniti. Pri boleznih občutljivih na svetlobo je treba zdravljenje izvajati le v obdobjih največje izpostavljenosti svetlobi.

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi)

Uporabiti je treba najmanjši še učinkoviti odmerek. Ta odmerek ne sme presegati 6,5 mg/kg/dan (izračunano na podlagi idealne telesne mase in ne dejanske telesne mase) in bo tako znašal 200 mg ali 400 mg na dan. 400 mg odmerka se ne sme uporabljati pri odraslih z idealno telesno maso, nižjo od 62 kg.

Pediatrična populacija

Uporabiti je treba najmanjši še 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.

Način uporabe

Zdravilo Hyplaxy tablete je za peroralno uporabo. Vsak odmerek je treba vzeti po obroku ali s kozarcem mleka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znana preobčutljivost na 4-aminokinolinske spojine;
- pred-obstoječa makulopatija očesa;
- starost, nižja od 6 let (200 mg tablete niso prilagojene za telesno maso < 35 kg) ali idealna telesna masa < 31 kg (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hepatotoksičnost

Med uporabo hidroksiklorokina so poročali o resnih primerih z zdravili povzročene okvare jeter (DILI - Drug-Induced Liver Injury), vključno s hepatocelularno okvaro, holestatsko okvaro jeter, akutnim hepatitisom, mešano hepatocelularno/holestatsko okvaro jeter in fulminantno jetrno odpovedjo (vključno s smrtnimi primeri). Dejavniki tveganja lahko vključujejo že obstoječo bolezen jeter ali predispozicijska stanja, kot je pomanjkanje uroporfirinogen dekarboksilaze, ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Pri bolnikih, ki poročajo o simptomih, ki lahko kažejo na okvaro jeter, je treba opraviti takojšnjo klinično oceno in meritve testov delovanja jeter. Pri bolnikih s pomembnimi motnjami delovanja jeter (glejte poglavje 4.8) morajo zdravniki oceniti razmerje med koristjo in tveganjem nadaljevanja zdravljenja.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so se zdravili s hidroksiklorokinom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B.

Retinopatija

- Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Hyplaxy je treba pri vseh bolnikih opraviti oftalmološki pregled. Oftalmološki pregled je nato treba ponoviti najmanj vsakih 12 mesecev.
- Toksični učinki na mrežnico so v večini odvisni od odmerka. Pri dnevni 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 idealne 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;
- ostrina vida pod 6/8;
- 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 Hyplaxy takoj prekiniti (glejte poglavje 4.8). Nadaljevati je treba z opazovanjem bolnikov, 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 hudo hipoglikemijo, vključno z izgubo zavesti, ki bi lahko bila smrtno nevarna pri bolnikih, ki se zdravijo z antidiabetiki, in tistih, ki se ne zdravijo z njimi. Bolnike, ki se zdravijo s hidroksiklorokinom, je treba opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije ter z njo povezanih kliničnih znakov in simptomov. 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 oceniti zdravljenje.

Podaljšanje intervala QT

Hidroksiklorokin lahko podaljša interval QTc pri bolnikih s posebnimi dejavniki tveganja.

Hidroksiklorokin 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.

Stopnja podaljšanja intervala QT se lahko z večjimi koncentracijami zdravila poveča. Priporočenega odmerka se zato ne sme preseči (glejte tudi poglavji 4.5 in 4.8).

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

Kronični toksični učinki na srce

Pri bolnikih, ki so se zdravili s hidroksiklorokinom, so poročali o primerih kardiomiopatije, ki je povzročila srčno popuščanje, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Priporočljivo je klinično spremljanje znakov in simptomov kardiomiopatije, v primeru razvoja kardiomiopatije pa je treba zdravljenje s hidroksiklorokinom prekiniti.

Pri diagnozi motenj prevajanja (kračni blok/atRIOventrikularni blok) ali biventrikularne hipertrofije je treba vzeti v poštev možnost kronične toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Poslabšanje miastenije gravis

Pri bolnikih z miastenijo gravis, ki se zdravijo s hidroksiklorokinom, so poročali o poslabšanju simptomov miastenije gravis (splošna šibkost, vključno z zasoplostjo, disfagija, diplopija, ptoza itd.). Prenehajte uporabljati hidroksiklorokin, če obstaja sum na poslabšanje simptomov, povezanih z miastenijo gravis.

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.

Fosfolipidoza, ki jo povzročajo zdravila

Med uporabo hidroksiklorokina so poročali o primerih fosfolipidoze, ki jo povzroča hidroksiklorokin (glejte poglavje 4.8).

Fosfolipidoza, ki jo povzročajo zdravila, se lahko pojavi v različnih organskih sistemih, kot so srce, ledvice ali mišice. Priporočljivo je spremljanje toksičnosti. Prenehajte uporabljati hidroksiklorokin, če

obstaja sum na srčno, ledvično ali mišično toksičnost, povezano s fosfolipidozo, ki jo povzroča zdravilo, ali če se jo dokaže z biopsijo tkiva.

Drugi previdnostni ukrepi

Zdravilo Hyplaxy je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki lahko povzročajo neželene učinke na očeh ali koži, uporabljati previdno. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju:

- bolnikov z boleznimi jeter ali ledvic in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki vplivajo na te organe. Pri bolnikih s hudo oslabljeno ledvično ali jetrno funkcijo je treba oceniti koncentracijo hidroksiklorokinov v plazmi in temu ustrezno prilagoditi odmerek.
- bolnikov s hudimi motnjami prebavil, živčevja ali 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.

Majhni otroci so še posebej občutljivi na toksične učinke 4-aminokinolinov, zato je treba bolnike opozoriti, da zdravilo Hyplaxy shranjujejo nedosegljivo otrokom.

Drugo spremljanje pri dolgotrajni uporabi

Pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa, je treba periodično spremljati krvno sliko. Če se pojavijo nepravilnosti, 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 s hidroksiklorokinom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Potencialno rakotvorno tveganje

Podatki o rakotvornosti pri živalih so na voljo samo za eno vrsto za matično zdravilo klorokin in ta študija je bila negativna (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh ni dovolj podatkov na voljo, da bi izključili povečano tveganje za raka pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa.

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 praviloma pojavijo v prvem mesecu po začetku zdravljenja s hidroksiklorokinom, o njih pa so poročali tudi pri bolnikih brez psihiatričnih motenj v anamnezi. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med zdravljenjem pojavijo psihiatrični simptomi.

Ekstrapiramidne motnje

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT/z možnostjo povzročitve srčne aritmije:

Hidroksiklorokin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, npr. antiaritmike razreda IA in III, triciklične antidepresive, antipsihotike, nekatera zdravila proti okužbam (antibakterijska zdravila, kot so fluorokinoloni, npr. moksifloksacin, makrolidi, npr. azitromicin, protiretrovirusna zdravila, kot je sakvinavir, antimitotiki, kot je flukonazol, zdravila proti parazitom, kot je pentamidin) zaradi povečanega tveganja za ventrikularno aritmijo (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9). Halofantrina se ne sme uporabljati skupaj s hidroksiklorokinom.

Makrolidni antibiotiki

Klorokin in hidroksiklorokin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo ta zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, saj lahko povzročijo resne neželene srčno-žilne dogodke

(vključno s podaljšanjem intervala QT, srčno aritmijo in torsade de pointes) in povečajo tveganje za smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni.

Ker hidroksiklorokin lahko okrepi učinek hipoglikemičnega zdravljenja, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka insulina ali zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (glejte tudi poglavje 4.4 "Hipoglikemija" in poglavje 4.8).

Uporaba hidroksiklorokina z antimalariki, ki dokazano znižujejo prag za konvulzije (npr. meflokin), lahko poveča tveganje za pojav konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi s hidroksiklorokinom je delovanje antiepileptikov lahko oslABLJENO.

Če je mogoče, se je treba izogibati sočasni uporabi z zdravili z okulotoksičnim (glejte poglavje 4.4 "Retinopatija") ali hemotoksičnim potencialom zaradi možnega aditivnega učinka (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi hidroksiklorokina z agalazidazo obstaja teoretično tveganje za zaviranje aktivnosti znotrajcelične α -galaktozidaze.

Hidroksiklorokinijev sulfat je lahko tudi predmet številnih znanih interakcij klorokinov, čeprav o posebnih primerih niso poročali. Sem spadajo: okrepitev njegovega neposrednega zaviralnega delovanja na živčno-mišičnem stiku z aminoglikozidnimi antibiotiki; antagonizem učinka neostigmina in piridostigmina; zmanjšanje odziva protiteles na primarno imunizacijo z intradermalnim humanim diploidnim cepivom proti steklini.

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na hidroksiklorokin:

Antacidi in kaolin

Sočasna uporaba z antacidi ki vsebujejo magnezij ali kaolinom, lahko povzroči manjšo absorpcijo klorokina. Glede na ekstrapolacijo je treba hidroksiklorokin uporabljati v vsaj dve urnem razmiku od antacidov ali kaolina.

Zaviralci ali induktorji CYP

In vitro se hidroksiklorokin presnavlja predvsem s CYP2C8, CYP3A4 in CYP2D6, brez večje vpletenosti enega samega CYP. Sočasna uporaba cimetidina, zaviralca CYP-pan, je povzročila dvakratno povečanje izpostavljenosti klorokinu. Zaradi odsotnosti *in vivo* študij medsebojnega delovanja zdravil je pri sočasni uporabi cimetidina ali močnih zaviralcev CYP2C8 in/ali CYP3A4 ali CYP2D6 (kot so gemfibrozil, klopidogetrel, ritonavir, itakonazol, klaritromicin, grenivkin sok, fluoksetin, paroksetin, kinidin) priporočljiva previdnost (npr. spremljanje neželenih učinkov). Pri sočasni uporabi rifampicina, močnega induktorja CYP2C8 in CYP3A4, so poročali o pomanjkanju učinkovitosti hidroksiklorokina. Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP2C8 in/ali CYP3A4 (kot so rifampicin, šentjanževka, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) je potrebna previdnost (npr. spremljanje učinkovitosti).

Učinki hidroksiklorokina na druga zdravila

Substrati P-glikoproteina

Hidroksiklorokin pri visokih koncentracijah zavira P-gp *in vitro*. Zato obstaja možnost zvišanja koncentracij substratov P-gp pri sočasni uporabi hidroksiklorokina. Pri sočasni uporabi digoksina in hidroksiklorokina so poročali o povišanih serumskih koncentracijah digoksina. Pri sočasni uporabi substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (kot sta digoksin, dabigatran) je priporočljiva previdnost (npr. spremljanje neželenih učinkov ali plazemskih koncentracij, kot je primerno).

Substrati CYP2D6

Hidroksiklorokin zavira CYP2D6 *in vitro*. Pri bolnikih, ki so prejeli hidroksiklorokin in en odmerek metoprolola, preizkuševalnega zdravila CYP2D6, sta se C_{max} in AUC metoprolola povečali za 1,7-krat, kar kaže na to, da je hidroksiklorokin blagi zaviralec CYP2D6. Pri sočasni uporabi

substratov CYP2D6 z ozkim terapevtskim indeksom (kot so flekainid, propafenon) je priporočljiva previdnost (npr. spremljanje neželenih učinkov ali plazemskih koncentracij, kot je primerno).

Substrati CYP3A4 hidroksiklorokina zavirajo CYP3A4 *in vitro*. Pri sočasni uporabi ciklosporina in hidroksiklorokina so poročali o povišanih plazemskih koncentracijah ciklosporina (substrat CYP3A4 in P-gp). Zaradi odsotnosti *in vivo* študij medsebojnega delovanja z občutljivimi substrati CYP3A4, je pri sočasni uporabi substratov CYP3A4 (kot so ciklosporin, statini) in hidroksiklorokina priporočljiva previdnost (npr. spremljanje neželenih učinkov).

Prazikvantel

V študiji medsebojnega delovanja z enim odmerkom so poročali, da klorokin zmanjša biološko uporabnost prazikvantela. Ni znano, ali obstaja podoben učinek pri sočasni uporabi hidroksiklorokina in prazikvantela. Zaradi podobnosti v strukturi in farmakokinetičnih parametrih med hidroksiklorokinom in klorokinom lahko z ekstrapolacijo pričakujemo podoben učinek tudi za hidroksiklorokin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki iz populacijske kohortne študije, ki je vključevala 2045 nosečnic, izpostavljenih hidroksiklorokinu, kažejo na majhno povečanje relativnega tveganja (RR - Relative Risk) za prirojene malformacije, povezane z izpostavljenostjo hidroksiklorokinu v prvem trimesečju (n = 112 dogodkov). Pri dnevnem odmerku ≥ 400 mg je bil RR 1,33 (95 % IZ, 1,08 – 1,65). Pri dnevnem odmerku < 400 mg je bil RR 0,95 (95 % IZ, 0,60 – 1,50). Študije na živalih s strukturno sorodnim klorokinom so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visoki izpostavljenosti mater (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh hidroksiklorokin prehaja skozi placento in koncentracije v krvi pri plodu so podobne koncentracijam v krvi matere.

Hidroksiklorokinijevemu sulfatu se je treba izogibati med nosečnostjo, razen kadar po presoji zdravnika možne koristi odtehtajo možna tveganja. Če je med nosečnostjo potrebno zdravljenje s hidroksiklorokinom, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek. V primeru dolgotrajnega zdravljenja med nosečnostjo je treba pri spremljanju otroka upoštevati varnostni profil hidroksiklorokina, zlasti oftalmološke neželene učinke.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale poslabšanje plodnosti pri moških zaradi klorokina (glejte poglavje 5.3). Ni podatkov o vplivu hidroksiklorokina na plodnost pri ljudeh.

Dojenje

Hidroksiklorokin prehaja v materino mleko (manj kot 2 % materinega odmerka po popravku telesne mase). Zaradi počasnega prehanjanja in možnosti kopičenja toksične količine pri dojenčku, je treba skrbno razmisliti o dolgotrajnem zdravljenju s hidroksiklorokinom med dojenjem. Znano je, da so dojenčki izjemno občutljivi na toksične učinke 4-aminokinolinov.

Podatkov o varnosti dojenega dojenčka med dolgotrajnim zdravljenjem s hidroksiklorokinom je zelo malo; predpisovalec mora oceniti možna tveganja in koristi uporabe med dojenjem glede na indikacijo in trajanje zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kmalu po začetku zdravljenja so poročali o motnjah vizualne akomodacije, ki lahko povzroča zamegljen vid. Bolnike je treba opozoriti glede vožnje in upravljanja strojev. Če stanje ne izzveni spontano, bo izzvenelo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Uporabljajo se naslednje kategorije pogostnosti CIOMS (Council of International Organizations of Medical Sciences), kadar je to ustrezno:

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).

	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznana</i>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>						depresija kostnega mozga, anemija, aplastična anemija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>						urtikarija, angioedem, bronhospazem
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		anoreksija				hipoglikemija, hidroksiklorokin lahko poslabša porfirijo, fosfolipidoza*
<i>Psihiatrične motnje</i>		čustvena labilnost	živčnost			psihoza, samomorilno vedenje, depresija, halucinacije, anksioznost, agitacija, zmedenost, deluzije, manija in motnje spanja
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol	omotica			Pri tej skupini zdravil so poročali o konvulzijah. Ekstrapiramidne motnje, kot so distonija, diskinezija, tremor (glejte poglavje 4.4).
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid, ki ga povzročijo motnje akomodacije očesa in, ki je od odmerka odvisen ter reverzibilen	retinopatija s spremembami pigmentacije ter okvara vidnega polja. V zgodnji obliki se zdi, da so te spremembe reverzibilne po prekinitvi zdravljenja s hidroksiklorokinom. Če se pa razvijejo, se lahko pojavi tveganje za napredovanje bolezni tudi po prekinitvi zdravljenja. Bolniki s spremembami na mrežnici so lahko			Poročali so o primerih makulopatij in degeneracije rumene pege, ki so lahko ireverzibilne.

			sprva asimptomatski ali imajo skotomatski vid s paracentralnimi ali pericentralnimi obroči, temporalne skotome in nenormalen barvni vid. Poročali so o spremembah na roženici, vključno z edemom in motnjavami. Bolniki so bodisi brez simptomov ali pa se lahko pojavijo motnje, kot so halo učinek, zamegljenost vida ali fotofobija. Motnje so lahko prehodne ali reverzibilne po prekinitvi zdravljenja.			
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			vertoglavica, tinitus			izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>						Podaljšanje intervala QT pri bolnikih s posebnimi dejavniki tveganja, kar lahko privede do aritmije (<i>torsade de pointes</i>, ventrikularna tahikardija). Kardiomiopatija, ki lahko povzroči srčno popuščanje, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. (glejte poglavji 4.4 in 4.9). Kadar se pojavijo motnje prevodnosti (kračni blok/atrioventrikularni i blok) ter biventrikularna hipertrofija je treba pomisliti na kronično toksičnost. Opustitev hidroksiklorokina

						lahko privede do okrevanja.
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečine v trebuhu, slabost	driska, bruhanje Ti simptomi običajno izzvenijo takoj po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.				
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			nenormalni izvidi jetrnih testov			Z zdravili povzročena okvara jeter (DILI - Drug-Induced Liver Injury), vključno s hepatocelularno okvaro, holestatsko okvaro jeter, akutnim hepatitisom, mešano hepatocelularno/holeskatsko okvaro jeter in fulminantno odpovedjo jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		kožni izpuščaj, pruritus	spremembe pigmentacije kože in sluznic, posvetlitev barve las, alopecija. Običajno izzvenijo takoj po prenehanju zdravljenja.			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 eksantematozno pustulozo (AGEP), glejte poglavje 4.4. AGEP je treba razlikovati od psoriaze, čeprav, lahko hidroksiklorokin sproži napade psoriaze. Lahko jo spremljata povišana telesna temperatura in hiperlevkocitoza. Izid je po ukinitvi hidroksiklorokina običajno ugoden.

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			senzorične motnje			miopatija skeletnih mišic ali nevromiopatija, ki vodi do progresivne šibkosti in atrofija proksimalnih mišičnih skupin. Miopatija je lahko reverzibilna po prekinitvi zdravljenja, vendar lahko okrevanje traja več mesecev. Opazili so zmanjšanje refleksov tetiv in nenormalno prevodnost živcev.
--	--	--	-------------------	--	--	---

* Poročali so o primerih fosfolipidoze, ki jo povzroča hidroksiklorokin. Fosfolipidoza, ki jo povzročajo zdravila se lahko pojavi v različnih organskih sistemih, kot so srce, ledvice ali mišice, in povzroči toksičnost (glejte poglavje 4.4).

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 domnemnem 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 4-aminokinolinov je nevarno, zlasti za dojenčke. Dokazano je, da je 1–2 gramski odmerek smrten.

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo glavobol, motnje vida, kardiovaskularni kolaps, konvulzije, hipokaliemijo, motnje ritma in prevodnosti, vključno s podaljšanjem intervala QT, *torsades de pointes*, ventrikularno tahikardijo in ventrikularno fibrilacijo, z razširjenim kompleksom QRS, bradiaritmijo, nodalni ritim, atrioventrikularni blok, 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. Želodec je treba 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.

Po potrebi se uvede umetno dihanje in obvladovanje šoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiprotozoiki, antimalariki, oznaka ATC: P01BA02.

Mehanizem delovanja

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Najvišja koncentracija v plazmi ali krvi se po peroralni uporabi doseže v približno 3 do 4 urah. Povprečna biološka uporabnost na tešče je 79 % (SD 12 %). Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost hidroksiklorokina.

Porazdelitev

Hidroksiklorokin ima velik obseg porazdelitve (5500 L pri oceni iz koncentracij v krvi, 44 000 L pri oceni iz plazemskih koncentracij) zaradi obsežnega kopičenja v tkivih (na primer v očeh, ledvicah, jetrih in pljučih) in dokazano se kopiči v krvnih celicah, z razmerjem med krvjo in plazmo 7,2. Približno 50 % hidroksiklorokina se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Hidroksiklorokin se v glavnem presnavlja v N-desetilhidroksiklorokin in dva druga presnovka skupna s klorokinom, desetilklorokinom in bidesetilchlorokinom. *In vitro* se hidroksiklorokin presnavlja predvsem s CYP2C8, CYP3A4 in CYP2D6 ter s FMO-1 in MAO-A, brez večje vpletenosti enega samega CYP ali encima.

Izločanje

Hidroksiklorokin predstavlja večfazni profil izločanja z dolgim končnim razpolovnim časom od 30 do 50 dni.

Približno 20-25 % odmerka hidroksiklorokina se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Po kronični ponavljajoči peroralni uporabi 200 mg in 400 mg odmerka hidroksiklorokinijevega sulfata enkrat na dan pri odraslih bolnikih z lupusom ali revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v krvi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 450-490 ng/ml v primeru lupusa in 870-970 ng/ml v primeru revmatoidnega artritisa.

Farmakokinetika hidroksiklorokina je v območju terapevtskih odmerkov od 200 do 500 mg/dan linearna.

Farmakokinetične interakcije

Učinek hidroksiklorokina na druga zdravila

Hidroksiklorokin nima potenciala za zaviranje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 *in vitro*. Hidroksiklorokin zavira CYP2D6 in CYP3A4 *in vitro*. Študija medsebojnega delovanja je pokazala, da je hidroksiklorokin blagi zaviralec CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Hidroksiklorokin nima pomembnega potenciala na indukcijo CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4 *in vitro*.

Hidroksiklorokin ni pomembno zaviral glavnih prenašalcev BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OAT3 *in vitro*. Hidroksiklorokin je pri visokih koncentracijah zaviral P-gp (glejte poglavje 4.5).

Hidroksiklorokin ima potencial za zaviranje prenašalcev OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2-K *in vitro*.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni pričakovati pomembnih sprememb v farmakokinetiki hidroksiklorokina, saj se hidroksiklorokin v glavnem presnavlja in se le 20-25 % odmerka hidroksiklorokina izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro se lahko izpostavljenost hidroksiklorokinu poveča do 46 % (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

V posebni farmakokinetični študiji niso ocenili vpliva jetrne okvare na farmakokinetiko hidroksiklorokina. Glede na to, da se hidroksiklorokin v glavnem presnavlja, je pričakovati povečano izpostavljenost hidroksiklorokinu pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Na podlagi razpoložljivih podatkov, ki so na voljo pri starejših bolnikih z revmatoidnim artritisom, se lahko sklepa, da izpostavljenost hidroksiklorokinu ostaja v enakem obsegu kot pri mlajših bolnikih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika hidroksiklorokina pri otrocih, mlajših od 18 let, ni bila preučena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost/kancerogenost

Na podlagi opravljenih študij ni ugotovljeno, da je hidroksiklorokin genotoksičen. Na voljo ni nobenih ustreznih predkliničnih študij kancerogenosti hidroksiklorokina.

Toksično delovanje na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Hidroksiklorokin prehaja skozi posteljico. V študijah na miših in opicah, ki niso bile v skladu z GLP, je bil dokazan transplacentarni prehod klorokina, snovi, povezane s hidroksiklorokinom, s kopičenjem v očesnem in ušesnem tkivu ploda. Visoki odmerki klorokina pri materi so bili pri podganah fetotoksični in so povzročili anoftalmijo in mikrooftalmijo. V študijah na podganah je klorokin zmanjšal izločanje testosterona, maso testisov in obmodkov ter povzročil nastajanje nenormalne semenske tekočine.

Razen podatkov, že vključenih v druga poglavja SmPC, ni drugih predkliničnih podatkov o varnosti, ki bi bili relevantni za predpisovalca.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
koruzni škrob
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
polisorbat 80
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga:
hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminijaste folije z 10 filmsko obloženimi tabletami, trije (3) pretisni omoti v škatli.

Pakiranje vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb
Hrvaška

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

H/21/02808/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 4. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 1. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 11. 2024