

## Склад

*діюча речовина:* гідроксихлорохін;

1 таблетка містить гідроксихлорохіну сульфату 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, повідон, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат; *оболонка:* Opadry OY-L-28900 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, лактози моногідрат).

## Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого кольору двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з плоскими краями, з маркуванням «HCQ» з одного боку та «200» – з іншого.

## Фармакотерапевтична група

Антималарійні засоби. Амінохінолони.

Код АТХ P01B A02.

## Фармакологічні властивості

### *Фармакодинаміка.*

Антималарійні препарати, такі як хлорохін та гідроксихлорохін, чинять кілька фармакологічних дій, що зумовлюють їхній терапевтичний ефект при лікуванні ревматичних захворювань, хоча роль кожного з цих механізмів залишається невідомою. Ці ефекти включають взаємодію з сульфгідрильними групами, зміну активності ферментів (в тому числі фосфоліпази, НАДН-цитохром-С-редуктази, холінестерази, протеаз та гідролаз), зв'язування з ДНК, стабілізацію лізосомальних мембран, інгібування вироблення простагландину, інгібування хемотаксису та фагоцитозу поліморфноядерних клітин, можливий вплив на продукування моноцитами інтерлейкіну-1 та інгібування вивільнення нейтрофілами супероксиду.

### *Фармакокінетика.*

Механізм дії, фармакокінетика та метаболізм гідроксихлорохіну подібні до таких хлорохіну. Після перорального прийому гідроксихлорохін швидко та майже повністю абсорбується. В одному з досліджень середня пікова концентрація гідроксихлорохіну в плазмі крові у здорових добровольців після однократного прийому препарату в дозі 400 мг коливалася в межах 53–208 нг/мл, при цьому середня концентрація становила 105 нг/мл. Середній час до досягнення пікової концентрації в плазмі крові становив 1,83 години. Середній період напіввиведення з плазми крові коливався залежно від часу, що пройшов після прийому препарату, наступним чином: 5,9 години (при  $C_{max}$  – через 10 годин), 26,1 години (при  $C_{max}$  10–48 годин) та 299 годин (при  $C_{max}$  48–504 години). Початкова сполука та її метаболіти значною мірою розподіляються по всьому організму та виводяться головним чином з сечею, при цьому в одному дослідженні було продемонстровано, що через 24 години було виявлено 3 % прийнятої дози препарату.

## Показання

### Дорослі

Лікування ревматоїдного артриту, дискоїдного та системного червоного вовчака, а також дерматологічних захворювань, причиною виникнення або погіршення перебігу яких є дія сонячного світла.

### Педіатрична популяція

Лікування ювенільного ідіопатичного артриту (в комбінації з іншими лікарськими засобами), дискоїдного та системного червоного вовчака.

### Протипоказання

Відома гіперчутливість до сполук 4-амінохінолону

Макулопатія, яка діагностована до початку лікування препаратом Плаквеніл®.

Вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Гідроксихлорохіну сульфат може спричинити підвищення рівня дигоксину у плазмі крові, тому у хворих, які отримують комбіновану терапію, слід регулярно контролювати рівень дигоксину у сироватці крові.

Гідроксихлорохіну сульфат може вступати у деякі з відомих для хлорохіну взаємодій, навіть якщо про це немає публікацій. До них належать: посилення безпосередньої блокуючої дії аміноглікозидних антибіотиків на нервово-м'язовий синапс; інгібування його метаболізму під впливом циметидину, що призводить до збільшення концентрації антималярійного препарату у плазмі крові; антагонізм дії неостигміну та піридостигміну; зменшення утворення антитіл у відповідь на первинну імунізацію інтрадермальною людською диплоїдноклітинною антирабічною вакциною.

Як і у випадку з хлорохіном, прийом антацидних засобів може зменшити абсорбцію гідроксихлорохіну, тому інтервал між прийомом Плаквенілу® та антацидних засобів повинен бути не менше 4 годин.

Оскільки гідроксихлорохін може підсилювати ефект гіпоглікемічних засобів, може виникнути необхідність зменшення дози інсуліну або антидіабетичних препаратів.

Галофантрин подовжує інтервал QT та не повинен призначатися разом з іншими лікарськими засобами, які можуть сприяти виникненню серцевих аритмій, в тому числі із гідроксихлорохіном. Крім того, може підвищуватися ризик індукування шлуночкових аритмій, якщо гідроксихлорохін приймають одночасно із іншими аритмогенними лікарськими засобами, такими як аміодарон та моксифлоксацин.

Повідомлялося про підвищення рівнів циклоспорину в плазмі крові при одночасному застосуванні циклоспорину та гідроксихлорохіну.

Гідроксихлорохін може знижувати судомний поріг. Одночасне застосування гідроксихлорохіну та інших антималярійних препаратів, для яких відомий ефект зниження судомного порога (наприклад мефлохіну), може збільшувати ризик розвитку судом.

Крім того, можливе зниження ефективності протиепілептичних лікарських засобів при їх одночасному застосуванні з гідроксихлорохіном.

У дослідженні лікарської взаємодії при однократному застосуванні досліджуваного засобу хлорохін знижував біодоступність празиквантелу. Наразі невідомо, чи спостерігатиметься подібний ефект при одночасному застосуванні гідроксихлорохіну і празиквантелу. Екстраполюючи ці дані з огляду на подібність структури та фармакокінетичних параметрів між гідроксихлорохіном та хлорохіном, можна очікувати розвитку подібного ефекту і для гідроксихлорохіну.

При одночасному застосуванні гідроксихлорохіну та агалсидази існує теоретичний ризик інгібування активності внутрішньоклітинної  $\alpha$ -галактозидази.

## Особливості щодо застосування

Частота виникнення ретинопатії, якщо не перевищується рекомендована добова доза, невелика. Перевищення рекомендованої добової дози збільшує ризик виникнення ретинопатії та прискорює її розвиток.

Перед початком курсу лікування препаратом Плаквеніл® усім пацієнтам необхідно пройти офтальмологічне обстеження. Надалі таке обстеження слід проводити принаймні кожні 12 місяців.

Під час офтальмологічного обстеження необхідно перевірити гостроту зору, провести ретельну офтальмоскопію та фундоскопію, а також дослідження центрального поля зору з червоною мішенню та колірною зору.

Обстеження слід проводити частіше, адаптувавши його до особливостей окремого пацієнта, у таких випадках:

добова доза препарату перевищує 6,5 мг на 1 кг ідеальної (не збільшеної) маси тіла; використання показника фактичної маси тіла під час розрахунку дози препарату для хворих з надмірною масою тіла може призвести до передозування;

ниркова недостатність;

гострота зору нижче 6/8;

вік понад 65 років;

кумулятивна доза більше 200 г.

Лікування препаратом Плаквеніл® слід негайно відмінити, якщо у пацієнта спостерігаються пігментні порушення, дефекти поля зору або інші відхилення від норми, які не можна пояснити порушенням акомодациї чи наявністю помутніння рогівки. Необхідно продовжувати спостереження за станом таких хворих, оскільки ці зміни можуть прогресувати (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти мають бути попереджені про те, що у разі появи будь-яких розладів зору, у тому числі порушення сприйняття кольорів, слід негайно припинити прийом препарату та звернутися до свого лікаря.

Повідомлялося про випадки кардіоміопатії, що призводила до розвитку серцевої недостатності, інколи з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Плаквеніл®, (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Тому рекомендується клінічний моніторинг для виявлення симптомів кардіоміопатії. У разі появи застосування препарату Плаквеніл® слід припинити. У разі діагностики порушень провідності (блокада ніжок пучка Гіса / атріовентрикулярна блокада), а також бівентрикулярної гіпертрофії необхідно розглянути питання хронічної токсичності препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

З обережністю застосовувати препарат хворим, які приймають ліки, що можуть викликати побічні реакції з боку органів зору чи шкіри;

пацієнтам із захворюванням печінки або нирок, а також пацієнтам, які приймають ліки, що можуть негативно вплинути на функцію цих органів. У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок або печінки необхідно визначати рівень гідроксихлорохіну у плазмі крові та корегувати дозу препарату відповідним чином;

пацієнтам із тяжкими шлунково-кишковими, неврологічними та гематологічними захворюваннями.

Хоча ризик пригнічення функції червоного кісткового мозку низький, рекомендується періодично проводити аналіз крові, оскільки можуть виникати анемія, апластична

анемія, агранулоцитоз, лейкопенія та тромбоцитопенія. При виявленні патологічних змін застосування препарату Плаквеніл® слід припинити.

З обережністю слід застосовувати препарат для лікування пацієнтів, чутливих до хініну, які мають дефіцит глюкози-6-фосфатдегідрогенази, хворим, які страждають на хронічну гематопорфірію, оскільки перебіг цих захворювань під впливом гідроксихлорохіну може загострюватися, а також хворим на псоріаз, оскільки зростає ризик виникнення шкірних реакцій.

Пацієнтам з такими рідкісними вродженими станами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази саамів або синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Діти особливо чутливі до токсичної дії 4-амінохінолонів; тому пацієнтів необхідно попередити про те, що Плаквеніл® необхідно зберігати у недоступному для дітей місці.

У пацієнтів, які приймають препарат упродовж тривалого часу, необхідно періодично проводити дослідження функції скелетних м'язів та сухожильних рефлексів. При виникненні м'язової слабкості препарат слід відмінити.

Було показано, що гідроксихлорохін може спричинити тяжку гіпоглікемію, в тому числі із втратою свідомості, що може бути небезпечним для життя, у пацієнтів, які приймають або не приймають протидіабетичні лікарські засоби. Пацієнтів, які отримують лікування гідроксихлорохіном, слід попередити про ризик розвитку гіпоглікемії та пов'язані з нею клінічні ознаки та симптоми. У пацієнтів з наявністю клінічних симптомів, які можуть свідчити про гіпоглікемію, під час лікування гідроксихлорохіном слід контролювати рівень глюкози в крові та у випадку необхідності лікування повинно бути переглянуте.

При застосуванні препарату Плаквеніл® можуть виникати екстрапірамідні розлади (див. розділ «Побічні реакції»).

### Застосування у період вагітності або годування груддю

*Вагітність.* Гідроксихлорохін проникає крізь плаценту. Даних щодо застосування гідроксихлорохіну у період вагітності недостатньо. Слід зазначити, що 4-амінохінолони у терапевтичних дозах можуть спричиняти ураження центральної нервової системи, у тому числі ототоксичність (слухову та вестибулярну токсичність, вроджену глухоту), ретинальні кровотечі та аномальну пігментацію сітківки, тому застосовувати препарат Плаквеніл® у період вагітності протипоказано.

*Годування груддю.* Слід ретельно зважити необхідність застосування гідроксихлорохіну у період годування груддю, оскільки він у незначній кількості проникає у грудне молоко, а немовлята особливо чутливі до токсичних ефектів 4-амінохінолонів.

### Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Оскільки невдовзі після початку лікування можливе порушення акомодатції, пацієнтам слід бути обережними при керуванні транспортом і виконанні робіт, що потребують підвищеної уваги. Якщо цей стан не проходить самостійно, він минає при зменшенні дози чи припиненні лікування.

### Спосіб застосування та дози

Плаквеніл® призначений для перорального застосування.

*Дорослі та пацієнти літнього віку.* Необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу. Ця доза не перевищує 6,5 мг на 1 кг маси тіла (у розрахунку на ідеальну, а не фактичну масу тіла хворого) на добу та становить або 200 мг, або 400 мг на добу.

*Для пацієнтів, які можуть застосовувати дозу 400 мг на добу.* Початково добову дозу 400 мг розподілити на 2 прийоми. Дозу можна зменшити до 200 мг, якщо не спостерігається подальшого очевидного покращання стану хворого. Підтримуючу дозу необхідно збільшити до 400 мг на добу у разі зменшення ефективності препарату.

*Діти.* Необхідно застосовувати мінімально ефективну дозу, яка не перевищує 6,5 мг на

1 кг ідеальної маси тіла на добу. Тому препарат не можна застосовувати для лікування дітей з ідеальною масою тіла менше 31 кг.

Кожну дозу слід приймати під час їди або запивати склянкою молока.

Гідроксихлорохін має кумулятивну властивість, тому для досягнення терапевтичного ефекту потрібно кілька тижнів, тоді як незначні побічні ефекти можуть виникати відносно рано. Якщо при лікуванні ревматичного захворювання стан хворого не покращується упродовж 6 місяців, то препарат слід відмінити. При хворобах, пов'язаних із підвищеною чутливістю до світла, лікування проводити тільки під час періодів максимальної інсоляції.

## Діти

Необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка не перевищує 6,5 мг на

1 кг ідеальної маси тіла на добу. Тому препарат не можна застосовувати для лікування дітей з ідеальною масою тіла менше 31 кг.

## Передозування

Передозування 4-амінохінолонів особливо небезпечно для немовлят, оскільки прийом навіть 1–2 грамів може призвести до летального наслідку.

Симптоми передозування можуть включати головний біль, порушення зору, серцево-судинний колапс, судоми, гіпокаліємію, порушення ритму та провідності, включаючи подовження інтервалу QT, шлуночкову тахікардію torsade de pointe, шлуночкову тахікардію та фібриляцію шлуночків, за якими раптово настає іноді летальна зупинка дихання та серця. Ці явища можуть виникнути одразу ж після передозування, тому необхідний невідкладний медичний нагляд. Вміст шлунка необхідно негайно видалити, викликавши блювання або промивши шлунок. Активоване вугілля в кількості, що як мінімум у п'ять разів перевищує прийняту кількість препарату, може припинити подальшу його абсорбцію, якщо активоване вугілля вводити у шлунок через зонд після промивання та не пізніше ніж через 30 хвилин після прийому препарату.

У разі передозування слід розглянути можливість парентерального введення діазепаму. Доведено, що цей препарат може зменшити явища кардіотоксичності, спричинені хлорохіном.

У разі необхідності слід вжити заходів для підтримання дихання та провести протишокову терапію.

## Побічні ефекти

Використано такі критерії частоти, схвалені Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS): дуже часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$  та  $< 10\%$ ); нечасто

( $\geq 0,1\%$  та  $< 1\%$ ); рідко ( $\geq 0,01\%$  та  $< 0,1\%$ ); дуже рідко ( $< 0,01\%$ ); частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

#### Розлади з боку крові та лімфатичної системи

*Частота невідома:* пригнічення функції червоного кісткового мозку, анемія, апластична анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія.

#### Розлади з боку імунної системи

*Частота невідома:* кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм.

#### Метаболічні та аліментарні розлади

*Часто:* відсутність апетиту.

*Частота невідома:* гіпоглікемія.

Гідроксихлорохін може зумовлювати розвиток порфірії чи загострювати її перебіг.

#### Розлади з боку психіки

*Часто:* афективна лабільність.

*Нечасто:* підвищена збудливість.

*Частота невідома:* психоз

#### Розлади з боку нервової системи

*Часто:* головний біль.

*Нечасто:* запаморочення.

*Частота невідома:* при застосуванні цього класу лікарських засобів повідомлялось про виникнення судом.

Екстрапірамідальні розлади, такі як дистонія, дискінезія, тремор (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Розлади з боку органів зору

*Часто:* нечіткість зору внаслідок порушення акомодатії, що є дозозалежним та оборотним явищем.

*Нечасто:* може виникати ретинопатія зі змінами пігментації та появою дефектів поля зору, проте якщо не перевищувати рекомендовану добову дозу, то це явище виникає рідко.

На ранній стадії після припинення лікування препаратом Плаквеніл® ретинопатія є оборотною. Якщо лікування препаратом вчасно не відмінити, існує ризик прогресування ретинопатії навіть після відміни препарату.

У пацієнтів з ретинопатією спочатку може відзначатись безсимптомний перебіг або можуть спостерігатись парацентральної чи периферичної кільцеподібні скотоми, скроневі скотоми або порушення сприйняття кольорів.

Були повідомлення про зміни з боку рогівки, включаючи набряк та помутніння. Вони можуть бути безсимптомними або викликати такі порушення, як поява ореолів, нечіткість зору чи фотофобія. Ці зміни можуть бути транзиторними та зникають після припинення лікування препаратом.

*Частота невідома:* повідомлялось про випадки розвитку макулопатії та макулярної дегенерації, які виникають після застосування гідроксихлорохіну впродовж періоду від 3 місяців до кількох років та які можуть бути необоротними.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги:

*Нечасто:* вертиго, відчуття шуму у вухах.

*Частота невідома:* втрата слуху.

Розлади з боку серця

*Частота невідома:* кардіоміопатія, що може призводити до розвитку серцевої недостатності, у деяких випадках з летальним наслідком (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

У разі діагностики порушень провідності (блокада ніжок пучка Гіса / атріовентрикулярна блокада), а також бівентрикулярної гіпертрофії необхідно розглянути питання хронічної токсичності препарату. Відміна препарату може призвести до зникнення цих порушень.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

*Дуже часто:* біль у животі, нудота.

*Часто:* діарея, блювання.

Ці симптоми, як правило, зникають відразу після зниження дози або після припинення лікування препаратом.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

*Нечасто:* відхилення від норми показників функціональних печінкових проб.

*Частота невідома:* фульмінантна печінкова недостатність.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

*Часто:* висипання на шкірі, свербіж.

*Нечасто:* зміни пігментації шкіри та слизових оболонок, знебарвлення волосся, алопеція.

Ці явища, як правило, швидко минають після припинення лікування препаратом.

*Частота невідома:* бульозні висипання, в тому числі мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (синдром DRESS), фоточутливість, ексfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз потрібно віддиференціювати від псоріазу, хоча гідроксихлорохін може зумовлювати і напади псоріазу. Це може асоціюватися з підвищенням температури тіла та гіперлейкоцитозом. Після припинення застосування препарату, як правило, прогноз є сприятливим.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

*Нечасто:* сенсорно-моторні розлади.

*Частота невідома:* міопатія скелетних м'язів або нейроміопатія, що призводить до прогресуючої слабкості та атрофії проксимальних груп м'язів.

Міопатія може бути обооротною після відміни препарату, але для повного одужання може знадобитися декілька місяців.

Зниження сухожилкових рефлексів та аномальна нервова провідність.

Метаболічні та аліментарні розлади

*Частота невідома: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка

№ 60 (15×4): по 15 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

№ 60 (10×6): по 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.