ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плаквенил

Регистрационный номер: ЛП-№(006044)-(РГ-RU)
Торговое наименование: Плаквенил.
Международное непатентованное наименование: гидроксихлорохин.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав
В одной таблетке содержится:
ядро: действующее вещество: гидроксихлорохина сульфат – 200 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон (К25), крахмал кукурузный, магния стеарат;
оболочка: Опадрай OY-L-28900 (гипромеллоза, макрогол-4000, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат).
Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «HCQ» на одной стороне и «200» – на другой стороне.
Фармакологическая группа: противопротозойные средства; противомалярийные средства; аминохинолины.
Код АТХ: P01BA02.
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Препарат Плаквенил обладает противомалярийными свойствами, а также оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при хронической дискоидной или системной красной волчанке и остром и хроническом ревматоидном артрите. Механизм его действия при малярии, красной волчанке и ревматоидном артрите до конца неизвестен.
Гидроксихлорохин обладает свойствами умеренного иммуносупрессора, подавляя синтез ревматоидного фактора и компонентов реакции острой фазы. Он также накапливается в лейкоцитах, стабилизируя лизосомальные мембраны, и подавляет активность многих ферментов, в том числе коллагеназы и протеаз, которые вызывают распад хряща.
Эффективность при системной красной волчанке и ревматоидном артрите связывается со следующими противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами гидроксихлорохина:
- повышение внутриклеточного pH приводит к замедлению антигенного ответа и уменьшает связывание пептидов рецепторов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Меньшее количество рецепторов антиген-ГКГ достигает поверхности клетки, что приводит к снижению аутоиммунного ответа;
- снижение активности фосфолипазы А2 при высоких концентрациях, лизосомальных ферментов;
- снижение концентраций цитокинов IL-1 и IL-6, ведущее к уменьшению клинических и лабораторных показателей аутоиммунного ответа. Так как отсутствует нарушение синтеза интерферона гамма, эти эффекты могут быть связаны с селективным воздействием на цитокины;
- ингибирование пре- и (или) пост-транскрипции ДНК и РНК.

Препарат активно подавляет бесполые эритроцитарные формы, а также гаметы *Plasmodium vivax* и *Plasmodium malariae*, которые исчезают из крови почти одновременно с бесполыми формами. Препарат Плаквенил не действует на гаметы *Plasmodium falciparum*. Препарат Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale*, и поэтому не может предупредить заражение этими микроорганизмами при его назначении в профилактических целях, а также не может предотвратить рецидив заболевания, вызванного этими возбудителями.
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается. Максимальная концентрация (Cmax) гидроксихлорохина в плазме крови достигается приблизительно через 3–4 часа. Абсолютная биодоступность гидроксихлорохина составляет 79% после приема пищи натощак. Прием пищи не изменяет биодоступность гидроксихлорохина.
Распределение
Гидроксихлорохин характеризуется большим объемом распределения (5500 л в крови, 44 000 л в плазме) за счет накопления в тканях (глаза, почки, печень, легкие), также подтверждено накопление в клетках крови с соотношением концентрации препарата в крови и плазме 7,2. Приблизительно 50% гидроксихлорохина связывается с белками плазмы крови.
Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке.
Метаболизм
Гидроксихлорохин метаболизируется в организме с образованием, главным образом, N-дезэтилгидроксихлорохина и двух других, общих с хлорохином метаболитов – дезэтилхлорохина и бидезэтилхлорохина. В исследованиях in vitro гидроксихлорохин метаболизируется изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6, а также FMO-1 и MAO-A, без значительного участия CYP или ферментов.
Выведение
Гидроксихлорохин обладает многофазным профилем элиминации с длительным периодом полувыведения в конечной фазе в диапазоне от 30 до 50 дней. Эффективный период полувыведения гидроксихлорохина составляет 5,5 дней. 90% равновесного состояния в крови достигается в течение 5 недель у пациентов с ревматоидным артритом после повторного приема 400 мг гидроксихлорохина сульфата внутрь 1 раз в сутки. Приблизительно 20–25% дозы гидроксихлорохина выводится в неизменном виде с мочой. После длительного повторного приема внутрь 200 мг и 400 мг гидроксихлорохина сульфата 1 раз в сутки взрослыми пациентами с волчанкой или ревматоидным артритом равновесные

Фармакокинетика гидроксихлорохина линейна в диапазоне терапевтических доз от 200 до 500 мг в сутки.
Фармакокинетика у особых групп пациентов
Нарушение функции почек
Не ожидается существенного изменения фармакокинетики гидроксихлорохина у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку гидроксихлорохин в основном метаболизируется, и только 20–25% дозы выводится в неизменном виде с мочой. Ожидается увеличение экспозиции гидроксихлорохина на 17–30% у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.
Нарушение функции печени
Не оценивалось влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику гидроксихлорохина. Ожидается увеличение экспозиции гидроксихлорохина на 34–57% у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности.
Пациенты пожилого возраста
Ограниченные данные, доступные для пожилых пациентов с ревматоидным артритом, позволяют предположить, что экспозиция гидроксихлорохина остается в том же диапазоне, что и у более молодых пациентов.
Применение у детей
Нет данных по фармакокинетике гидроксихлорохина у детей младше 18 лет.
Показания к применению
- ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, красная волчанка (системная и дискоидная);
- малярия (за исключением хлорохин-резистентных штаммов *Plasmodium falciparum*):
  - для профилактики и лечения острых приступов малярии, вызванной *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*, а также чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*;
  - для радикального лечения малярии, вызванной чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*.

Противопоказания
- гиперчувствительность к гидроксихлорохину, производным 4-аминохинолина или к любому из вспомогательных веществ;
- ретинопатия, в том числе макулопатия в анамнезе;
- детский возраст при необходимости длительной терапии (у детей имеется повышенный риск развития токсических эффектов);
- детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг);
- беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- наследственная непереносимость лактозы (недостаточность лактазы), галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за наличия в составе препарата лактозы);
- сопутствующая терапия циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизином, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

С осторожностью
- при зрительных расстройствах (снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения, сужение полей зрения), одновременном приеме препаратов, способных вызывать неблагоприятные офтальмологические реакции (опасность прогрессирования ретинопатии и зрительных расстройств);
- при гематологических заболеваниях (в том числе в анамнезе);
- при неврологических заболеваниях, психозах (в том числе в анамнезе);
- при поздней кожной порфирии (риск обострения), псориазе (риск усиления кожных проявлений заболевания), одновременном приеме препаратов, способных вызывать кожные реакции;
- при почечной недостаточности и (или) печеночной недостаточности, гепатите, одновременном приеме препаратов, способных неблагоприятно влиять на функцию печени и (или) почек (при тяжелых нарушениях функции почек или печени доза должна подбираться под контролем плазменных концентраций гидроксихлорохина);
- при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- при желудочно-кишечных заболеваниях;
- при гиперчувствительности к хинину (возможность перекрестных аллергических реакций);
- при нарушении проводимости сердца (блокада ножек пучка Гиса/атриовентрикулярная блокада) и при гипертрофии обоих желудочков;
- при кардиомиопатии;
- при врожденном или приобретенном удлинении интервала QT и (или) следующих факторах риска удлинения интервала QT в анамнезе: заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда); проаритмические состояния (например, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту); желудочковые нарушения ритма; нескорректированная гипокалиемия и (или) гипомагниемия; одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- из-за риска развития гипогликемии препарат следует применять с осторожностью у пациентов как принимающих, так и не принимающих гипогликемические препараты (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие»);
- не следует применять галофантрин одновременно с гидроксихлорохином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- при одновременном применении гидроксихлорохина с умеренными или мощными ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); • при одновременном применении гидроксихлорохина с мощными индукторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- при одновременном применении гидроксихлорохина с субстратами Р-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Объем доступных данных по репродуктивной токсичности гидроксихлорохина ограничен, поэтому учитывали данные по хлорохину (ввиду сходства структуры и фармакологических свойств). В ходе исследований на животных показана эмбриофетотоксичность хлорохина в дозах, значительно превышающих терапевтические (250–1500 мг/кг массы тела).

Применение хлорохина в рекомендованных дозах для профилактики и лечения малярии у людей

Хлорохин безопасно применялся у беременных женщин. В ходе обсервационных исследований, а также согласно результатам мета-анализа (в том числе данных проспективных исследований с большой экспозицией) показано отсутствие повышенного риска врожденных пороков развития или неблагоприятных исходов беременности.

Применение высоких суточных доз гидроксихлорохина при долгосрочном лечении аутоиммунных заболеваний

Данные популяционного когортного исследования, включавшего 2045 беременных женщин, принимавших гидроксихлорохин, указывают на небольшое увеличение относительного риска (ОР) развития серьезных врожденных пороков развития, связанных с воздействием гидроксихлорохина в I триместре (n=112). Для суточной дозы ≥400 мг ОР составил 1,33 (95% ДИ: 1,08–1,65). Для суточной дозы <400 мг ОР составил 0,95 (95% ДИ: 0,60–1,50).

При более высоких дозах (≥400 мг/сутки) следует проявлять осторожность и избегать применения гидроксихлорохина во время беременности, за исключением случаев, когда, по мнению врача, индивидуальная потенциальная польза от терапии превышает потенциальные риски. Для раннего выявления врожденных пороков развития рекомендуется тщательное наблюдение за течением беременности, особенно в I триместре.

Период грудного вскармливания

Гидроксихлорохин экскретируется с грудным молоком (менее 2% дозы, полученной матерью, после коррекции по массе тела).

Применение только при малярии: грудное вскармливание возможно при лечении малярии. Несмотря на то, что гидроксихлорохин экскретируется с грудным молоком, этого количества недостаточно для обеспечения защиты от малярии. У младенцев требуется проводить противомалярийную терапию отдельно.

Имеются ограниченные данные по безопасности грудного вскармливания при длительном лечении гидроксихлорохином; при назначении препарата следует оценить соотношение потенциального риска и пользы, связанных с его применением во время грудного вскармливания, принимая во внимание показание к применению и продолжительность лечения.

Фертильность

Данных о влиянии гидроксихлорохина на фертильность у людей нет. Исследования у животных показали, что хлорохин нарушает фертильность у мужских особей.

Способ применения и дозы

Все дозы приведены для гидроксихлорохина сульфата и не эквивалентны дозам для основания.

Препарат принимается только внутрь. Каждую дозу необходимо принимать во время еды или запивать стаканом молока.

Лечение ревматоидного артрита

Гидроксихлорохин обладает кумулятивной активностью. Для проявления его терапевтического действия необходимо несколько недель приема препарата, в то время как нежелательные реакции могут проявляться относительно рано. Необходимый терапевтический эффект развивается через несколько месяцев приема препарата. В случае отсутствия объективного улучшения в состоянии пациента в течение 6 месяцев приема гидроксихлорохина, применение препарата следует прекратить.

Взрослые (включая лиц пожилого возраста)

Следует принимать минимальные эффективные дозы. Они не должны превышать 6,5 мг/кг массы тела/сутки (рассчитываются по «идеальной» массе тела, а не по реальной массе тела) и могут составлять 200 или 400 мг в сутки.

У пациентов, способных принимать 400 мг ежедневно

Начальная доза – по 400 мг ежедневно, разделенная на несколько приемов. При улучшении состояния доза может быть снижена до 200 мг. При уменьшении эффекта поддерживающая доза может быть увеличена до 400 мг.

Дети

Следует использовать минимальную эффективную дозу. Доза не должна превышать 6,5 мг/кг массы тела (из расчета «идеальной» массы тела). Поэтому таблетки 200 мг не подходят для детей с массой тела менее 31 кг.

Лечение системной красной волчанки

Начальная средняя доза у взрослых составляет 400 мг 1 или 2 раза в сутки. Она должна применяться в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от реакции пациента. Для продолжительной поддерживающей терапии, достаточно применения препарата в меньшей дозе – от 200 до 400 мг.

Лечение малярии

Профилактика острых приступов малярии, вызванных Plasmodium malariae и чувствительными штаммами Plasmodium falciparum

Для взрослых – 400 мг еженедельно в один и тот же день недели.

Для детей еженедельная доза составляет 6,5 мг/кг массы тела (из расчета «идеальной» массы тела), однако, вне зависимости от массы тела, она не должна превышать дозу для взрослых.

Если условия позволяют, то профилактическую терапию следует начинать за 2 недели до въезда в эндемичную зону. Если это невозможно, то можно назначить начальную двойную (нагрузочную) дозу: взрослым – 800 мг, детям – 12,9 мг/кг «идеальной» массы тела (но не более 800 мг), разделенную на два приема с 6-часовым интервалом. Профилактическое лечение следует продолжать в течение 8 недель после выезда из эндемичной зоны.

Лечение острых приступов малярии

Для взрослых: начальная доза составляет 800 мг, затем – 400 мг через 6 или 8 часов, затем – по 400 мг в два последующих дня (в общей сложности 2 г гидроксихлорохина сульфата).

Альтернативный способ лечения: была доказана также эффективность однократного приема 800 мг.

Дозы для взрослых могут быть также рассчитаны по «идеальной» [illegible]

Для детей: суммарная доза 32 мг/кг «идеальной [illegible] более 2 г) назначается в течение трех дней следующим образом:

- первая доза: 12,9 мг/кг массы тела (однократный прием не более 800 мг);
- вторая доза: 6,5 мг/кг массы тела (не более 400 мг) через 6 часов после первой;
- третья доза: 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 18 часов после второй дозы;
- четвертая доза: 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 24 часа после третьей дозы.

Радикальное лечение малярии, вызванной Plasmodium malariae и Plasmodium vivax

Для радикального лечения малярии, вызванной *Plasmodium malariae* и *Plasmodium vivax*, необходим одновременный прием производных 8-аминохинолона.

Побочное действие

Классификация предполагаемой частоты нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: угнетение функции костного мозга, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия.

Частота неизвестна: гипогликемия, возможно обострение порфирии.

Нарушения психики

Часто: аффективная лабильность.

Нечасто: нервозность.

Частота неизвестна: психозы, суицидальное поведение, депрессия, галлюцинации, тревога, агитация, спутанность сознания, бред, мания, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение.

Частота неизвестна: судороги, экстрапирамидные расстройства, такие как мышечная дистония, дискинезия и тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, связанная с нарушением аккомодации (является дозозависимой и обратимой).

Нечасто: ретинопатия с изменениями пигментации и дефектами полей зрения. В ранней форме эти нежелательные реакции обычно обратимы после прекращения приема гидроксихлорохина. Если же состояние остается недиагностированным, и поражения сетчатки продолжают развиваться дальше, то возможен риск их прогрессирования даже после отмены препарата. Изменения сетчатки вначале могут быть бессимптомными или проявляться скотомами парацентрального или перицентрального типов, преходящими скотомами и нарушениями цветового зрения.

Возможны изменения роговицы, включая отек и помутнение. Они могут быть бессимптомными или вызывать такие нарушения зрения, как появление ореолов, нечеткость зрения или фотофобия. Эти изменения могут быть преходящими или обратимыми после прекращения лечения.

Частота неизвестна: макулопатия и макулярная дегенерация, которые могут быть необратимыми.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: вертиго, шум в ушах.

Частота неизвестна: потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: удлинение интервала QT у пациентов с факторами риска, что может привести к развитию нарушений ритма (аритмии типа «пируэт», желудочковой тахикардии).

Кардиомиопатия, которая может приводить к развитию сердечной недостаточности (в некоторых случаях с летальным исходом).

Нарушения проводимости сердца (такие как блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости) и гипертрофия обоих желудочков может свидетельствовать о хронической кардиотоксичности.

При отмене препарата возможно обратное развитие этих изменений.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: боль в животе, тошнота.

Часто: диарея, рвота.

Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или отмены препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: отклонения показателей функции печени от нормы.

Частота неизвестна: лекарственное поражение печени, включая гепатоцеллюлярные поражения, острый гепатит и фульминантную печеночную недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь, зуд.

Нечасто: нарушения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алопеция. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения.

Частота неизвестна: мультиформная эритема, фотосенсибилизация, эксфолиативный дерматит, синдром Свита, тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную кожную реакцию, сопровождающуюся эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП). ОГЭП необходимо отличать от псориаза, хотя гидроксихлорохин и может провоцировать обострение псориаза. ОГЭП может сопровождаться повышением температуры и гиперлейкоцитозом. После отмены препарата исход обычно благоприятный.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: сенсорно-моторные нарушения.

Частота неизвестна: миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных мышечных групп (миопатия может быть обратимой после отмены

препарата, но для полного восстановления может потребоваться несколько месяцев), подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: фосфолипидоз почек, приводящий к поражению почек.

Передозировка

Симптомы

Передозировка 4-аминохинолинов особенно опасна у детей, даже 1–2 г препарата могут привести к летальному исходу.

Симптомы передозировки включают головную боль, нарушения зрения, коллапс, судороги, гипокалиемию, нарушения ритма и проводимости, включая удлинение интервала QT, тахикардию типа «пируэт», желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, увеличение ширины комплекса QRS, брадиаритмию, узловой ритм, атриовентрикулярную блокаду с последующей внезапной потенциально летальной остановкой сердца и дыхания. При передозировке пациенту требуется неотложное медицинское наблюдение, так как эти осложнения могут возникнуть сразу же после передозировки.

Лечение

Необходимо немедленно вызвать рвоту или промыть желудок через зонд. Замедлить абсорбцию может активированный уголь в дозе, как минимум, в 5 раз превышающей принятую дозу препарата. Целесообразно парентеральное введение диазепама (описано уменьшение кардиотоксичности хлорохина на его фоне).

При необходимости следует проводить искусственную вентиляцию легких и противошоковую терапию.

После купирования симптомов передозировки требуется продолжение постоянного медицинского наблюдения в течение не менее 6 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Циталопрам, эсциталопрам, гидроксизин и домперидон

Повышенный риск развития желудочковых аритмий, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

Комбинации, требующие применения с осторожностью

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и (или) потенциально способствующие развитию нарушений сердечного ритма

Следует соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина пациентам, получающим лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства IA и III классов, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, фторхинолоны (например, моксифлоксацин), противовирусные средства (например, саквинавир), противогрибковые средства (например, флуконазол), противопаразитарные средства (например, пентамидин) из-за повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма.

Не следует применять *галофантрин* одновременно с гидроксихлорохином.

Антибиотики группы макролидов

Данные наблюдений показали, что совместное применение азитромицина с гидроксихлорохином у пациентов с ревматоидным артритом связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Из-за возможного аналогичного риска при применении макролидов в сочетании с гидроксихлорохином следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска, прежде чем назначать макролидный антибиотик любым пациентам, принимающим гидроксихлорохин.

Антациды и каолин

Одновременное применение магнийсодержащих антацидов или каолина может приводить к снижению всасывания гидроксихлорохина. Таким образом, гидроксихлорохин следует применять не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема антацидных препаратов или каолина.

Другие взаимодействия, которые следует принимать во внимание

Инсулин и пероральные гипогликемические препараты

Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств, может потребоваться уменьшение доз последних в начале приема гидроксихлорохина.

Аминогликозиды

Потенцирование их прямого блокирующего действия на нервно-мышечную передачу.

Неостигмин и пиридостигмин

Антагонизм действия.

Любая интрадермальная человеческая диплоидно-клеточная вакцина против бешенства

Уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства.

Другие противомалярийные препараты, снижающие порог судорожной активности

Применение гидроксихлорохина может привести к снижению порога судорожной активности. Совместное применение гидроксихлорохина с другими известными противомалярийными препаратами, снижающими порог судорожной активности (например, мефлохином), может увеличить риск возникновения судорог.

Противоэпилептические препараты

При совместном применении гидроксихлорохина с противоэпилептическими препаратами эффективность последних может быть недостаточной.

Празиквантел

В исследовании взаимодействия хлорохина и празиквантела сообщалось о снижении биодоступности празиквантела. Неизвестно, возможен ли такой же эффект при совместном применении гидроксихлорохина и празиквантела.

Из-за сходства по структуре и фармакокинетических параметров между гидроксихлорохином и хлорохином, аналогичный эффект можно ожидать при совместном применении гидроксихлорохина и празиквантела.

Агалсидаза

Существует теоретический риск ингибирования внутриклеточной α-галактозидазы при совместном применении гидроксихлорохина с агалсидазой.

Ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P450 (CYP)

метаболизируется изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6, а также FMO-1 и MAO-A, без значительного участия CYP или ферментов. Таким образом, ингибиторы и индукторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 могут потенциально взаимодействовать с гидроксихлорохином. Гидроксихлорохин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6 и P-гликопротеина и, как предполагается, является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4.

Гидроксихлорохин не обладает значительным потенциалом ингибировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и основные транспортеры OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 OCT1, OCT2 и MATEs. Гидроксихлорохин не обладает значительным потенциалом индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.

Прогностические данные фармакокинетической модели демонстрируют, что *сильные ингибиторы CYP2C8 или CYP3A4* могут увеличить экспозицию гидроксихлорохина менее чем в 1,5 раза. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций) при одновременном применении гидроксихлорохина с мощными ингибиторами изоферментов CYP2C8 и (или) CYP3A4 (такими как *гемфиброзил, клопидогрел, ритонавир, итраконазол, кларитромицин, сок грейпфрута*).

Сильные индукторы CYP2C8 и (или) CYP3A4 могут снизить экспозицию гидроксихлорохина в 2 раза. При одновременном применении гидроксихлорохина с *рифампицином* (мощным индуктором изоферментов CYP2C8 и (или) CYP3A4) сообщалось о недостаточной эффективности гидроксихлорохина. Следует проявлять осторожность (например, контролировать эффективность) при одновременном применении гидроксихлорохина с мощными индукторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (такими как *рифампицин, зверобой продырявленный, карбамазепин, фенобарбитал*).

Субстраты изофермента CYP3A4

Гидроксихлорохин ингибирует изофермент CYP3A4 в исследованиях in vitro и является умеренным ингибитором CYP3A4 *in vivo*. Гидроксихлорохин увеличивает экспозицию препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, таких как *мидазолам и симвастатин*, в 2,1 и 4,2 раза соответственно. Сообщалось о повышении концентрации циклоспорина (субстрата CYP3A4 и P-гликопротеина) в плазме крови при одновременном применении *циклоспорина и гидроксихлорохина*. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций) при одновременном приеме гидроксихлорохина с субстратами изофермента CYP3A4 (такими как *циклоспорин, статины*).

Субстраты изофермента CYP2D6

Гидроксихлорохин ингибирует изофермент CYP2D6 *in vitro*. У пациентов, получавших гидроксихлорохин и однократную дозу метопролола (субстрат CYP2D6), C_{max} и AUC метопролола увеличивались в 1,7 раза, что позволяет предположить, что гидроксихлорохин является слабым ингибитором CYP2D6. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций или концентрацию лекарственных препаратов в плазме крови) при совместном приеме гидроксихлорохина с субстратами изофермента CYP2D6 с узким терапевтическим диапазоном (такими как флекаинид, пропафенон).

Субстраты P-гликопротеина

Гидроксихлорохин ингибирует P-гликопротеин *in vitro* при высоких концентрациях. Таким образом, существует вероятность повышения концентрации субстратов P-гликопротеина при их одновременном применении с гидроксихлорохином.

Сообщалось о повышении концентрации *дигоксина* в плазме крови при его одновременном применении с гидроксихлорохином. Поэтому следует соблюдать осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций или концентрацию лекарственных препаратов в плазме крови) при одновременном применении гидроксихлорохина с субстратами P-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном (такими как *дигоксин, дабигатран*).

Особые указания

Гепатотоксичность

Во время применения препарата Плаквенил были зарегистрированы серьезные случаи лекарственного поражения печени, включая гепатоцеллюлярное поражение, острый гепатит и фульминантную печеночную недостаточность (в том числе случаи с летальным исходом).

Факторы риска могут включать ранее существовавшее заболевание печени или такие предрасполагающие состояния, как дефицит уропорфириноген декарбоксилазы или сопутствующее применение гепатотоксических препаратов.

У пациентов с симптомами, которые могут указывать на повреждение печени, следует немедленно провести клиническую оценку и контроль показателей функции печени.

Для пациентов со значимыми нарушениями функции печени врачи должны оценить соотношение пользы и риска продолжения лечения.

Реактивация инфекций

При наличии неактивных инфекций, вызванных вирусом *Herpes zoster*, микобактериями туберкулеза или вирусом гепатита В, необходимо соблюдать осторожность, поскольку у пациентов, получающих гидроксихлорохин в комбинации с другими иммунодепрессантами, может произойти реактивация этих инфекций.

Ретинопатия

Токсическое воздействие на сетчатку глаза является в значительной степени дозозависимым. Риск развития ретинопатии при применении суточных доз до 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела невысокий. Превышение рекомендованной суточной дозы резко увеличивает риск развития ретинопатии.

Перед началом длительного курса лечения препаратом следует провести тщательное обследование обоих глаз. Обследование должно включать определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценку цветового зрения и полей зрения. Во время терапии такое обследование должно проводиться на ежегодной основе не реже 1 раза в 6 месяцев.

Обследование должно проводиться чаще в следующих ситуациях:

- при суточной дозе, превышающей 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела (у пациентов с повышенной массой тела использование абсолютной массы тела для расчета дозы может привести к передозировке);
- при почечной недостаточности;
- при суммарной дозе свыше 200 г;
- у пациентов пожилого возраста;

При возникновении любых зрительных расстройств (снижение остроты зрения, изменение цветового зрения) препарат следует немедленно отменить и проводить тщательное наблюдение за состоянием зрения пациента, так как изменения сетчатки (и зрительные расстройства) могут прогрессировать даже после отмены препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Одновременное применение гидроксихлорохина с препаратами, способными оказывать токсическое воздействие на сетчатку глаза, такими как тамоксифен, не рекомендуется.

Удлинение интервала QT

У пациентов с сопутствующими факторами риска гидроксихлорохин может удлинять интервал QTc. Следует соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина пациентам с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT и (или) следующими факторами риска удлинения интервала QT в анамнезе:

- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда);
- проаритмические состояния (например, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту);
- желудочковые нарушения ритма в анамнезе;
- нескорректированная гипокалиемия и (или) гипомагниемия;
- одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), из-за повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма.

Степень удлинения интервала QT возрастает при увеличении концентрации лекарственного препарата. Таким образом, не следует превышать рекомендуемую дозу.

Перед назначением макролидного антибиотика всем пациентам, принимающим гидроксихлорохин, следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска из-за потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кардиомиопатия/Хроническая кардиотоксичность

У пациентов при приеме препарата Плаквенил были отмечены случаи кардиомиопатии, приводящие к развитию сердечной недостаточности (в некоторых случаях с летальным исходом). Во многих случаях по результатам эндомиокардиальной биопсии показана связь между кардиомиопатией и фосфолипидозом при отсутствии воспаления, инфильтрации или некроза. Лекарственный фосфолипидоз может развиваться в других системах органов. Рекомендуется клинический мониторинг признаков и симптомов кардиомиопатии, в случае развития кардиомиопатии прием препарата Плаквенил следует прекратить.

Обнаружение нарушений проводимости сердца (таких как блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости) и гипертрофии обоих желудочков может свидетельствовать о хронической кардиальной токсичности. Во время лечения следует контролировать функцию сердца в соответствии с клиническими показаниями.

При подозрении на кардиотоксичность или при ее подтверждении по результатам биопсии тканей, необходимо прекратить лечение препаратом Плаквенил.

Миопатия скелетных мышц или нейропатия

По результатам биопсии мышц и нервов отмечалось наличие сопутствующего фосфолипидоза. Лекарственный фосфолипидоз может развиваться в других системах органов.

При подозрении на токсическое воздействие в отношении мышц и нервов или при его подтверждении по результатам биопсии тканей, препарат Плаквенил следует отменить.

Обострение миастении гравис

У пациентов с миастенией гравис, получавших терапию гидроксихлорохином, отмечалось обострение симптомов миастении гравис (общая слабость, включая затрудненное дыхание, дисфагию, диплопию и т. д.). При подозрении на усугубление симптомов, связанных с миастенией гравис, гидроксихлорохин следует отменить.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о случаях тяжелых кожных нежелательных реакций, развившихся на фоне приема гидроксихлорохина, включая реакцию, сопровождающуюся эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациентам с серьезными кожными реакциями может потребоваться госпитализация, так как эти состояния могут быть жизнеугрожающими и иногда с летальным исходом. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии тяжелых кожных реакций, следует незамедлительно отменить гидроксихлорохин и рассмотреть возможность применения альтернативной терапии.

Гипогликемия

Было показано, что гидроксихлорохин может вызывать развитие тяжелой гипогликемии, в том числе с потерей сознания, которая может угрожать жизни пациентов, как принимающих, так и не принимающих гипогликемические препараты. Пациенты, принимающие гидроксихлорохин, должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии и связанных с ней клинических признаках и симптомах. Пациентам, у которых во время лечения гидроксихлорохином отмечаются клинические симптомы, свидетельствующие о развитии гипогликемии, следует определить концентрацию глюкозы в крови и при необходимости пересмотреть терапию.

Дополнительный мониторинг при длительном применении препарата

Пациентам, длительно принимающим гидроксихлорохин, периодически следует проводить полный анализ крови. При возникновении гематологических нарушений гидроксихлорохин должен быть отменен.

Все пациенты, длительно принимающие препарат, должны периодически обследоваться в отношении функций скелетных мышц и выраженности сухожильных рефлексов. При возникновении слабости в мышцах препарат следует отменить.

Потенциальный канцерогенный риск

Данные по канцерогенности у животных доступны только для хлорохина, и результат исследования был отрицательным. Недостаточно данных для исключения повышенного риска развития рака у людей при длительном применении.

Заболевания печени и почек

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении гидроксихлорохина у пациентов с заболеваниями печени и почек, у которых может потребоваться снижение доз препарата, а также у пациентов, принимающих лекарственные препараты, способные оказывать неблагоприятное воздействие на эти органы.

Дети

Дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов, поэтому следует тщательно следить за тем, чтобы гидроксихлорохин хранился в местах, недоступных для детей.

Суицидальное поведение и психические расстройства

Сообщалось о суицидальном поведении и психических расстройствах у некоторых пациентов, получающих гидроксихлорохин.

Нежелательные реакции в виде психических расстройств обычно развивались в первый месяц после начала лечения гидроксихлорохином и наблюдались в том числе у пациентов без психических нарушений в анамнезе. Пациентов необходимо предупредить о важности незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае появления психических нарушений во время лечения.

Экстрапирамидные расстройства

При применении препарата Плаквенил возможно развитие экстрапирамидных расстройств (см. раздел «Побочное действие»).

Малярия

Препарат Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale*, и поэтому не может предупредить заражение этими микроорганизмами при его применении в профилактических целях, а также не может предотвратить рецидив заболевания, вызванный этими возбудителями.

Острый генерализованный экзантематозный пустулез

При возникновении в начале применения препарата генерализованной эритемы с образованием пустул и повышением температуры тела возможно развитие генерализованного экзантематозного пустулеза. Следует прекратить терапию препаратом Плаквенил и не назначать препарат повторно.

Нефротоксичность

При лечении препаратом Плаквенил сообщалось о развитии протеинурии с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации или без него. Биопсия почек показала фосфолипидоз без иммунных отложений, воспаления и (или) повышенной целлюлярности. Врачи должны рассматривать фосфолипидоз как возможную причину повреждения почек у пациентов с сопутствующими заболеваниями соединительной ткани, и получающих препарат Плаквенил. Лекарственный фосфолипидоз может развиваться в других системах органов. При подозрении на нефротоксичность или при ее подтверждении по результатам биопсии тканей, препарат Плаквенил следует отменить.

Поздняя кожная порфирия

Пациенты с поздней кожной порфирией более подвержены к гепатотоксическому действию гидроксихлорохина.

Вспомогательные вещества

Препарат Плаквенил содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, противопоказан прием данного препарата.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

Пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенного внимания, так как гидроксихлорохин может нарушать аккомодацию и четкость зрения. Если это состояние не проходит само по себе, доза может быть временно снижена.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 15 таблеток в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не принимать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «Санофи Россия», Российская Федерация

Производитель

Санофи-Авентис С.А., Испания

Sanofi-Aventis S.A., Spain

Ctra. C-35 La Batlloria-Hostalric, Km 63,09, Riells i Viabrea, 17404 (Girona), Spain

Организация, принимающая претензии потребителей:

Все претензии потребителей следует направлять по адресу в Российской Федерации:

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

телефон: (495) 721-14-00

150x315 mm
941626
LC273