

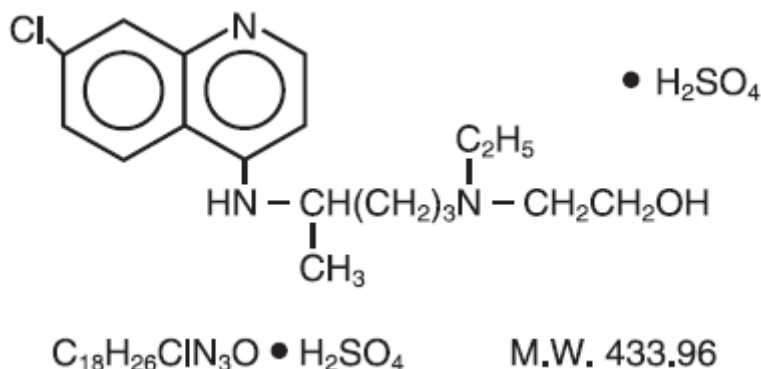
Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP

Pouze na lékařský předpis

POPIS PŘÍPRAVKU

Síran hydroxychlorochinu je bezbarvá, krystalická tuhá látka, rozpustná ve vodě nejméně z 20 procent; chemicky je léčivo 2-[[4-[(7-chlor-4-chinoly)amino]pentyl]ethylamino]ethanol sulfát (1:1). Síran hydroxychlorochinu má následující strukturní vzorec:



Jedna tableta k perorálnímu podání obsahuje 200 mg síranu hydroxychlorochinu (což odpovídá 155 mg hydroxychlorochinu). Pomocné látky: hydrogenfosforečnan vápenatý, hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, magnesium-stearát, polyethylenglykol, povidon, hydrogenuhličitan sodný a oxid titaničitý.

KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

Farmakokinetika

Po jedné perorální dávce 200 mg síranu hydroxychlorochinu zdravým mužům byla maximální koncentrace hydroxychlorochinu v krvi 129,6 ng/ml, dosáhlo se jí za 3,26 hodiny s poločasem 537 hodin (22,4 dne). Ve stejné studii bylo maximální plasmatické koncentrace 50,3 ng/ml dosaženo za 3,74 hodiny s poločasem 2963 hodin (123,5 dne). Hladiny hydroxychlorochinu v moči byly stále detekovatelné po 3 měsících, přičemž přibližně 10 % dávky se vyloučilo jako nezměněné léčivo. Výsledky po podání jedné dávky 200 mg v tabletě v porovnání s i.v. infuzí (155 mg) prokázaly poločas okolo 40 dní a velký distribuční objem. Maximální koncentrace metabolitů v krvi byly pozorovány ve stejný čas jako maximální hladiny hydroxychlorochinu. Střední hodnota frakce absorbované dávky byla 0,74. Po podání jednorázových intravenózních dávek 155 mg a 310 mg se maximální koncentrace v krvi pohybovaly od 1 161 ng/ml do 2 436 ng/ml (střední hodnota 1 918 ng/ml) po infuzi 155 mg a 6 měsíců po infuzi 310 mg. Farmakokinetické parametry se v terapeutickém rozmezí od 155 mg do 310 mg významně nelišily, což ukazuje na lineární kinetiku. Po chronickém perorálním podávání hydroxychlorochinu byly v plasmě a krvi zjištěny významné hladiny tří metabolitů, desethylhydroxychlorochinu (DHCQ), desethylchlorochinu (DCQ) a bidesethylhydroxychlorochinu (BDCQ), přičemž hlavním metabolitem je DHCQ. Poločas absorpce byl přibližně 3 až 4 hodiny a terminální poločas se pohyboval od 40 do 50 dní. Takto dlouhý poločas lze spíše přisoudit rozsáhlému příjmu do tkání než sníženému vylučování. Maximální plasmatické hladiny hydroxychlorochinu byly pozorovány za asi 3 až 4 hodiny. Renální clearance u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) užívajících síran hydroxychlorochinu po dobu nejméně 6 měsíců se zdála být podobná renální clearance ve studiích jednorázových dávek u dobrovolníků, což naznačuje, že při chronickém podávání nedochází k žádným změnám. Rozpětí renální clearance nezměněného léčiva bylo přibližně 16 až 30 % a nekorelovalo s clearance kreatininu; proto není u pacientů s poruchou funkce

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

ledvin úprava dávky nutná. U pacientů s RA byla velká variabilita frakce absorbované dávky (tj. 30 až 100 %), přičemž střední hodnoty hladin hydroxychlorochinu byly u pacientů s nižší aktivitou nemoci významně vyšší. Bylo prokázáno, že celulózní hladiny u pacientů, kterým byl hydroxychlorochin podáván každý den, jsou vyšší u mononukleárních buněk než u polymorfonukleárních leukocytů.

Mikrobiologie – malárie

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, kterým hydroxychlorochin působí proti Plasmodiu, není znám. Hydroxychlorochin, jako chlorochin, je slabou bází a svůj účinek může vykazovat koncentrováním v kyselých vezikulách parazita a inhibicí polymerizace hemu. Může také inhibovat jisté enzymy interakcí s DNA.

Aktivita in vitro a při klinických infekcích

Hydroxychlorochin je aktivní proti erytrocytárním formám chlorochin senzitivních kmenů Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale a Plasmodium vivax. Hydroxychlorochin není aktivní proti gametocytům a exoerytrocytárním formám, včetně stádia hypnozoitu (P. vivax a P. ovale) parazitů rodu Plasmodium.

Léková rezistence

Kmeny P. falciparum vykazující sníženou citlivost na chlorochin vykazují rovněž sníženou citlivost na hydroxychlorochin.

Rezistence parazitů rodu Plasmodium na chlorochin je široce rozšířená (viz bod **INDIKACE A POUŽITÍ – Malárie**).

Pacienti, u kterých chlorochin nebo hydroxychlorochin při prevenci nebo léčbě klinické malárie nebo parazitémie nefungovaly, nebo pacienti, kteří dostali malárii v zeměpisné oblasti se známým výskytem rezistence na chlorochin, musí být léčeni jinou formou antimalariální léčby (viz bod **INDIKACE A POUŽITÍ – Malárie a UPOZORNĚNÍ**).

Revmatoidní artritida a systémový lupus erythematosus

Mechanismus účinku

Mechanismus protizánětlivého a imunomodulačního účinku síranu hydroxychlorochinu není znám.

INDIKACE A POUŽITÍ

Malárie

Síran hydroxychlorochinu je indikován k léčbě nekomplikované malárie vyvolané P. falciparum, P. malariae, P. ovale a P. vivax.

Síran hydroxychlorochinu je indikován k profylaxi malárie v zeměpisných oblastech, kde rezistence na chlorochin není hlášena.

Omezení použití při malárii

- síran hydroxychlorochinu se nedoporučuje k léčbě komplikované malárie.
- síran hydroxychlorochinu není účinný proti chlorochin nebo hydroxychlorochin rezistentním kmenům rodu Plasmodium (viz **KLINICKÁ FARMAKOLOGIE – mikrobiologie**).
- síran hydroxychlorochinu se nedoporučuje k léčbě malárie získané v zeměpisných

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

oblastech, kde se vyskytuje rezistence na chlorochin nebo pokud nebyl identifikován druh plasmodia.

- síran hydroxychlorochinu nebrání recidivě infekce *P. vivax* nebo *P. ovale*, protože není aktivní proti hypnozoitním formám těchto parazitů. K radikálnímu vyléčení infekcí vyvolaných *P. vivax* a *P. ovale* je nezbytná současná léčba pomocí 8-aminochinolinových sloučenin (viz bod **KLINICKÁ FARMAKOLOGIE – mikrobiologie**).

Před tím, než síran hydroxychlorochinu předepíšete k léčbě nebo profylaxi malárie, navštivte webovou stránku Centers for Disease Control and Prevention (CDC) věnovanou malárii (<http://www.cdc.gov/malaria>).

Lupus erythematosus

Síran hydroxychlorochinu je indikován k léčbě chronického diskoidního lupus erythematosus a systémového lupus erythematosus u dospělých.

Revmatoidní artritida

Síran hydroxychlorochinu je indikován k léčbě akutní a chronické revmatoidní artritidy u dospělých.

KONTRAINDIKACE

Použití síranu hydroxychlorochinu je kontraindikováno u pacientů s prokázanou hypersenzitivitou na 4-aminochinolinové sloučeniny.

UPOZORNĚNÍ

Rezistentní kmeny malárie

Síran hydroxychlorochinu není účinný proti chlorochin-rezistentním kmenům *P. falciparum* (viz **KLINICKÁ FARMAKOLOGIE – mikrobiologie**).

Oční

U některých pacientů, kterým byl podán síran hydroxychlorochinu bylo pozorováno ireverzibilní poškození sítnice. Významné rizikové faktory poškození sítnice zahrnují každodenní podávání síranu hydroxychlorochinu dávek vyšších než 6,5 mg/kg (5 mg báze sloučeniny na kg) skutečné tělesné hmotnosti, doba podávání delší než 5 let, subnormální glomerulární filtrace, současné používání jistých léčivých přípravků, jako je citrát tamoxifenu, a současná makulární choroba.

Během prvního roku podávání síranu hydroxychlorochinu se doporučuje provést základní oční vyšetření. Základní oční vyšetření by mělo zahrnovat: nejlepší korigovaná zraková ostrost (BCVA), automatizovaný práh zrakového pole centrálních 10 stupňů (VF) (s opakováním testu, pokud se zaznamená abnormalita) a oční koherentní tomografii se spektrální doménou (SD-OCT).

U jedinců s významnými rizikovými faktory (každodenní užívání síranu hydroxychlorochinu v dávce vyšší než 5 mg báze sloučeniny na kg skutečné tělesné hmotnosti, subnormální glomerulární filtrace, současné používání citrátu tamoxifenu nebo současná makulární choroba) by sledování mělo zahrnovat každoroční vyšetření zahrnující BCVA, VF a SD-OCT. U jedinců bez významných rizikových faktorů lze každoroční vyšetření obvykle odložit na dobu po uplynutí 5 let léčby.

U jedinců asijského původu může být retinální toxicita napřed zjištěna mimo makulu. U pacientů asijského původu se doporučuje provádět oční testování v centrálních 24 stupních místo centrálních 10 stupňů.

Při podezření na oční toxicitu se doporučuje hydroxychlorochin vysadit a pacienta pečlivě sledovat s tím, že změny na sítnici (a poruchy zraku) mohou progredovat i po přerušení léčby.

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

Účinky na srdce, včetně kardiomyopatie a prodloužení intervalu QT

Při používání síranu hydroxychlorochinu i používání chlorochinu po jejich uvedení na trh byly hlášeny případy život ohrožující a smrtelné kardiomyopatie. Pacienti mohou mít atrioventrikulární blokádu, plicní hypertenzi, sick sinus syndrome nebo srdeční komplikace. Nález na EKG mohou zahrnovat atrioventrikulární blokádu a blokádu pravého nebo levého Tawarova raménka. Známkou nebo příznakem oslabení srdce se objevovaly během akutní i chronické léčby. Při sledování pacientů na kardiomyopatie během léčby síranem hydroxychlorochinu se doporučuje klinické sledování známek a projevů kardiomyopatie, včetně použití příslušných diagnostických nástrojů, jako je EKG. Pokud se diagnostikují poruchy vedení vzruchu (blokáda Tawarova raménka/atRIOventrikulární blokáda) nebo biventrikulární hypertrofie, je nutno zvažovat chronickou toxicitu. Při podezření na kardiotoxicitu může okamžité vysazení síranu hydroxychlorochinu zabránit život ohrožujícím komplikacím.

Síran hydroxychlorochinu prodlužuje interval QT. U pacientů užívajících síran hydroxychlorochinu byly hlášeny komorové arytmie a torsades de pointes (viz bod **PŘEDÁVKOVÁNÍ**). Proto se síran hydroxychlorochinu nesmí podávat se dalšími léčivými s potenciálem k prodloužení intervalu QT (viz bod **LÉKOVÉ INTERAKCE**).

Zhoršení psoriázy a porfyrie

Užívání síranu hydroxychlorochinu u pacientů s psoriázou může vyvolat ataku psoriázy. Pokud se používá u pacientů s porfyrií, může dojít k exacerbaci stavu. Tento přípravek by se při těchto nemocích neměl používat, ledaže by podle úsudku lékaře přínosy pro pacienta převažovaly nad možnými riziky.

Proximální myopatie a neuropatie

Byla hlášena myopatie kosterního svalstva nebo neuropatie vedoucí k progresivní slabosti a atrofii proximálních svalových skupin, utlumení šlachových reflexů a abnormálnímu vedení nervového vzruchu. Biopsie svalů a nervů byly spojeny s kurvilineárními tělísky a atrofií svalových vláken a vakuolárními změnami. U pacientů léčených síranem hydroxychlorochinu dlouhodobě pravidelně vyšetřujte svalovou sílu a hluboké šlachové reflexy.

Neuropsychiatrické příhody, včetně sebevražd

U pacientů léčených síranem hydroxychlorochinu bylo vzácně hlášeno sebevražedné chování.

Hypoglykémie

Bylo prokázáno, že síran hydroxychlorochinu způsobuje závažné hypoglykémie včetně ztráty vědomí, jež může být u pacientů léčených nebo neléčených antidiabetiky život ohrožující (viz bod **LÉKOVÉ INTERAKCE** a **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**). Pacienti léčení síranem hydroxychlorochinu musí být na riziko hypoglykémie a související klinické známky a příznaky upozorněni. U pacientů majících během léčby síranem hydroxychlorochinu klinické příznaky naznačující hypoglykémii je nutno zkontrolovat krevní cukr a léčbu podle potřeby zrevidovat.

OPATŘENÍ

Obecná

U pacientů s gastrointestinálními, neurologickými nebo hematologickými poruchami a u pacientů citlivých na chinin používejte opatrně.

Onemocnění jater/ledvin

Antimalarika se u pacientů s onemocněním jater nebo alkoholiků nebo současně s dalšími známými hepatotoxickými léčivými musí používat opatrně. U pacientů s onemocněním jater nebo ledvin i u pacientů užívajících léky, které tyto orgány ovlivňují, může být nezbytné snížení dávky.

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

Hematologické účinky/laboratorní testy

Antimalarika se u pacientů s onemocněním jater nebo alkoholiků nebo současně s dalšími známými hepatotoxickými léčivy musí používat opatrně. Pokud jsou pacienti léčeni dlouhodobě, musí se pravidelně vyšetřovat krevní obraz. Pokud se objeví nějaká závažná porucha krve, jako je aplastická anémie, agranulocytóza, leukopenie nebo trombocytopenie, které se nedají přisoudit léčené chorobě, zvažte vysazení síranu hydroxychlorochinu.

Síran hydroxychlorochinu se musí podávat opatrně pacientům s nedostatkem glukosa-6-fosfátdehydrogenázy (G-6-PD).

Dermatologické účinky

Na síran hydroxychlorochinu se mohou objevit dermatologické reakce, a proto je nutno každému pacientovi léčenému léčivem s výrazným sklonem k navození dermatitidy věnovat řádnou péči.

Lékové interakce

Digoxin: souběžná léčba síranem hydroxychlorochinu a digoxinem může vést ke zvýšeným hladinám digoxinu v séru: u pacientů léčených kombinovanou terapií je nutno pečlivě sledovat hladiny digoxinu v séru.

Inzulin nebo antidiabetika: jelikož síran hydroxychlorochinu může zesilovat účinky hypoglykemické léčby, může být potřeba snížit dávky inzulínu nebo antidiabetik.

Léčiva prodlužující interval QT a další arytmogenní léčiva: síran hydroxychlorochinu prodlužuje interval QT a nesmí se podávat s dalšími léčivy, která mají potenciál indukovat srdeční arytmiie. Riziko vyvolání komorových arytmií může rovněž být zvýšeno, pokud se síran hydroxychlorochinu používá současně s dalšími arytmogenními léčivy.

Meflochin a další léčiva, u nichž je prokázáno, že snižují práh vzniku křečí: síran hydroxychlorochinu může snižovat práh vzniku křečí. Současné podávání síranu hydroxychlorochinu s dalšími antimalariky, o nichž je známo, že snižují práh vzniku křečí (např. meflochin) může riziko křečí zvyšovat.

Antiepileptika: aktivita antiepileptik může být narušena, pokud se podávají se síranem hydroxychlorochinu.

Methotrexát: kombinované použití methotrexátu se síranem hydroxychlorochinu nebylo studováno a může zvýšit incidenci nežádoucích účinků.

Cyklosporin: při současném podávání cyklosporinu a síranu hydroxychlorochinu byly hlášeny zvýšené plasmatické hladiny cyklosporinu.

Následující interakce byly pozorovány při léčbě strukturně příbuznou látkou, fosfátem chlorochinu, které proto nelze u hydroxychlorochinu vyloučit.

Prazichantel: bylo hlášeno, že chlorochin snižuje biologickou dostupnost prazichantelu.

Antacida a kaolin: antacida a kaolin mohou snižovat absorpci chlorochinu; mezi pozitivím těchto látek a chlorochinu je nutno dodržovat odstup nejméně 4 hodin.

Cimetidin: cimetidin může inhibovat metabolizaci chlorochinu, čímž zvýší jeho plasmatické hladiny. Současnému použití cimetidinu je nutno se vyhnout.

Ampicilin: ve studii na zdravých dobrovolnících chlorochin významně snižoval biologickou dostupnost ampicilinu.

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

Informace pro pacienty

Pacienty je nutno informovat o časných známkách a příznacích toxicity, jako je vyrážka nebo změny vidění. Pokud se objeví tyto nebo jakékoli neobvyklé účinky, musí pacienti bezodkladně navštívit svého lékaře. U některých pacientů lze doporučit pravidelné laboratorní testy. Pacienti musí být úplně informováni o potenciálních rizicích užívání síranu hydroxychlorochinu, zvláště v těhotenství a u dětí.

Karcinogeneze, mutageneze, zhoršení plodnosti

Dlouhodobé studie na zvířatech k vyhodnocení karcinogenního potenciálu síranu hydroxychlorochinu nebyly provedeny.

Mutagenní potenciál hydroxychlorochinu nebyl hodnocen. Nicméně u chlorochinu bylo prokázáno, že je katalytickým inhibitorem enzymů opravujících DNA (topoisomeraza II) a že tímto mechanismem účinku vyvolává slabé genotoxické účinky.

Těhotenství

Teratogenní účinky

Těhotenství vedoucí k porodu živých dětí byla v literatuře popsána, přičemž žádné zvýšení vrozených vad prokázáno nebylo. Pokud březí potkani dostávali velké dávky chlorochinu, byla hlášena úmrtí embryí a malformace ve formě anoftalmie a microoftalmie u potomstva.

Kojící matky

Při podávání síranu hydroxychlorochinu kojícím matkám je nutná opatrnost. Bylo prokázáno, že hydroxychlorochin podávaný kojícím matkám se vylučuje do lidského mléka, přičemž je známo, že kojenci jsou na toxické účinky 4-aminochinolinů mimořádně citliví.

Pediatrické použití

Při chronickém užívání síranu hydroxychlorochinu na systémový lupus erythematosus a juvenilní idiopatickou artritidu u dětí nebyla bezpečnost a účinnost stanovena. Děti jsou na 4-aminochinolinové sloučeniny obzvláště citlivé. K většině hlášených úmrtí došlo po náhodném požití chlorochinu, někdy v malých dávkách (0,75 g nebo 1 g u jednoho tříletého dítěte). Pacienty je nutno důrazně varovat, aby tato léčiva uchovávali mimo dosah dětí (viz **PŘEDÁVKOVÁNÍ**).

Geriatrické použití

Klinické studie síranu hydroxychlorochinu nezahrnovaly dostatečné počty subjektů ve věku 65 let a starší, aby bylo možno stanovit, zda reagují odlišně od mladších subjektů. Je však známo, že toto léčivo se v podstatě vylučuje ledvinami, přičemž riziko toxických reakcí na toto léčivo může být u pacientů s poruchou renálních funkcí vyšší. Jelikož je u starších pacientů snížení renálních funkcí pravděpodobnější, je nutná při volbě dávky opatrnost a může být užitečné renální funkce sledovat.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny při peregistračním používání síranu hydroxychlorochinu nebo jiných 4-aminochinolinových sloučenin. Jelikož jsou tyto reakce hlášeny dobrovolně z populace o nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost ani stanovit příčinnou souvislost s expozicí léčivu.

Poruchy krve a lymfatického systému: selhání kostní dřeně, anémie, aplastická anémie, agranulocytóza, leukopenie a trombocytopenie. Hemolýza hlášená u jedinců s nedostatkem glukosa-6-fosfátdehydrogenázy (G-6-PD).

Srdeční poruchy: kardiomyopatie, která může vést k srdečnímu selhání a být v některých případech smrtelná (viz bod **UPOZORNĚNÍ** a **PŘEDÁVKOVÁNÍ**). Síran hydroxychlorochinu prodlužuje interval QT. U pacientů užívajících síran hydroxychlorochinu byly hlášeny

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

komorové arytmie a torsade de pointes (viz bod **PŘEDÁVKOVÁNÍ** a **LÉKOVÉ INTERAKCE**).

Poruchy ucha a labyrintu: vertigo, tinnitus, nystagmus, nervová hluchota, hluchota.

Poruchy oka: ireverzibilní retinopatie s pigmentačními změnami sítnice (vzhled býčího oka), poruchy zrakového pole (paracentrální skotomy) a poruchy vidění (zraková ostrost), makulopatie (makulární degenerace), snížená adaptace na tmu, abnormality vidění barev, změny rohovky (otok a zákaly), včetně depozitů léčiva v rohovce s doprovodnými příznaky nebo bez nich (halo okolo světél, fotofobie, rozmazané vidění).

Gastrointestinální poruchy: nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha.

Celkové poruchy a reakce v místě podání: únava.

Poruchy jater a žlučových cest: abnormální testy jaterních funkcí, akutní selhání jater.

Poruchy imunitního systému: kopřivka, angioedém, bronchospasmus

Poruchy metabolismu a výživy: snížení chuti k jídlu, hypoglykémie, porfyrie, úbytek na váze.

Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně: sensorimotorická porucha, myopatie kosterního svalstva nebo neuromyopatie vedoucí k progresivní slabosti a atrofii proximálních svalových skupin, útlum šlachových reflexů a abnormální vedení nervového vzruchu.

Poruchy nervového systému: u této třídy léčiv byla hlášena bolesti hlavy, točení hlavy, záchvaty křečí, ataxie a extrapyramidové poruchy, jako je dystonie, dyskinéza a třes.

Psychiatrické poruchy: afektivní/emoční labilita, nervozita, podrážděnost, noční můry, psychóza, sebevražedné jednání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: vyrážka, svědění, poruchy pigmentace kůže a sliznic, změny barvy vlasů, alopecie. Dermatitické bulózní erupce, včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy, lékové reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). AGEP je nutno odlišit od psoriázy, i když síran hydroxychlorochinu může ataku psoriázy vyvolat. Může být spojena s pyrexíí a hyperleukocytózou.

K nahlášení PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK se obraťte na Sandoz Inc. na čísle 1-800-525-8747 nebo na FDA na čísle 1-800-FDA-1088 nebo na www.fda.gov/medwatch.

PŘEDÁVKOVÁNÍ

4-Aminochinolinové sloučeniny se po požití velmi rychle a úplně absorbují a při náhodném předávkování nebo vzácně při nižších dávkách u hypersenzitivních pacientů se během 30 minut mohou objevit toxické příznaky. Příznaky předávkování mohou zahrnovat bolesti hlavy, malátnost, poruchy vidění, kardiovaskulární kolaps, křeče, hypokalémii, poruchy rytmu a vedení vzruchu včetně prodloužení intervalu QT, torsades de pointes, komorové tachykardie a fibrilace komor, následovaných náhlým, potenciálně smrtelným respiračním a srdečním arestem. Léčba je symptomatická a musí být okamžitá. Je indikován výplach žaludku, dokud nedoje k jeho úplnému vyprázdnění. Po výplachu se do žaludku zavede žaludeční sondou aktivní uhlí během 30 minut po požití léčiva může inhibovat další intestinální absorpci. K tomu, aby bylo účinné, musí být dávka aktivního uhlí nejméně 5násobkem odhadované požitě dávky hydroxychlorochinu.

Je nutno zvážit parenterální podání diazepam, protože studie naznačují, že může být užitečný jako ochrana před kardiotoxicitou chlorochinu a hydroxychlorochinu.

Podle potřeby je nutno zavést respirační podporu a léčbu šoku.

Ke snížení hladiny 4-aminochinolinového léčiva v krvi se používají výměnné transfuze. Pacient, který přežije akutní fázi a je asymptomatický, musí být pečlivě sledován po dobu nejméně 6 hodin. Lze doplňovat tekutiny a několik dní lze podávat dostatečné množství chloridu amonného (u dospělých 8 g denně v dílčích dávkách) k acidifikaci moči. To usnadní vylučování do moči v případě jak předávkování, tak senzitivity. Nicméně u pacientů s poruchou renálních funkcí a/nebo metabolickou acidózou je nutná opatrnost.

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

DÁVKOVÁNÍ A PODÁNÍ

Jedna tableta s 200 mg síranu hydroxychlorochinu odpovídá 155 mg báze.
Síran hydroxychlorochinu užívejte s jídlem nebo zapíjejte sklenicí mléka.

Malárie

Profylaxe

Dospělí: 400 mg (310 mg báze) jednou týdně ve stejný den každého týdne, začíná se 2 týdny před expozicí a pokračuje se 4 týdny po opuštění endemické oblasti.

Na váze založené dávkování u dospělých a pediatrických pacientů: 6,5 mg/kg (5 mg báze na kg), nepřesahovat 400 mg (310 mg báze), jednou týdně ve stejný den každého týdne, začíná se 2 týdny před expozicí a pokračuje se 4 týdny po opuštění endemické oblasti.

Léčba nekomplikované malárie

Dospělí: 800 mg (620 mg báze), následuje 400 mg (310 mg báze) 6 hodin, 24 hodin a 48 hodin po zahajovací dávce (celková dávka 2 000 mg síranu hydroxychlorochinu neboli 1 550 mg báze).

Na váze založené dávkování u dospělých a pediatrických pacientů: 13 mg/kg (10 mg báze na kg), nepřesahovat 800 mg (620 mg báze), následuje 6,5 mg/kg (5 mg báze na kg), nepřesahovat 400 mg (310 mg báze), 6 hodin, 24 hodin a 48 hodin po zahajovací dávce. Přípravek síranu hydroxychlorochinu v potahovaných tabletách nelze dělit, proto jej nelze použít k léčbě pacientů vážících méně než 31 kg.

K radikálnímu vyléčení infekcí vyvolaných *P. vivax* a *P. malariae* je nezbytná současná léčba pomocí 8-aminochinolinové sloučeniny.

Lupus erythematosus

Doporučená dávka u dospělých je 200 až 400 mg (155 až 310 mg báze) denně, podávaná jako jedna denní dávka nebo ve dvou dílčích dávkách. Dávky nad 400 mg za den se nedoporučují.

Bylo hlášeno, že incidence retinopatie je vyšší, pokud se tato udržovací dávka překročí.

Revmatoidní artritida

Účinky hydroxychlorochinu jsou kumulativní a k dosažení maximálního terapeutického účinku může být potřeba týdnů až měsíců (viz bod **KLINICKÁ FARMAKOLOGIE**).

Zahajovací dávkování u dospělých: 400 až 600 mg (310 až 465 mg báze) denně, podávaná jako jedna denní dávka nebo ve dvou dílčích dávkách. U malého procenta pacientů si nežádoucí účinky mohou vyžádat dočasné snížení zahajovacího dávkování.

Udržovací dávkování u dospělých: při dosažení dobré odpovědi lze dávkování snížit o 50 procent a pokračovat na udržovací úrovni 200 až 400 mg (155 až 310 mg báze) denně, podávaná jako jedna denní dávka nebo ve dvou dílčích dávkách.

Nepřesahujte dávku 600 mg nebo 6,5 mg/kg (5 mg báze na kg) za den, podle toho, která je nižší, protože při překročení této udržovací dávky byla hlášena vyšší incidence retinopatie.

Se síranem hydroxychlorochinu lze použít kortikosteroidy a salicyláty, přičemž po dosažení udržovací dávky síranu hydroxychlorochinu lze jejich dávku ty postupně snižovat nebo je lze zcela vysadit.

DOSTUPNOST

Přípravek Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP k perorálnímu podání je k dispozici jako: **200 mg:** okrouhlé, bělavé standardní tabletové jádro, s vyraženým GG 260 na jedné straně a hladké na straně druhé, bílý potah

Lahvičky NDC 0781-5994-01 po 100

Lahvičky NDC 0781-5994-05 po 500

Jedna tableta obsahuje 200 mg síranu hydroxychlorochinu (odpovídá 155 mg báze).

Tento dokument je příbalovou informací k neregistrovanému léčivému přípravku, jehož použití je schváleno Ministerstvem zdravotnictví dle § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím č.j. MZDR 18092/2020-2/OLZP ze dne 29. 4. 2020.

Uchovávejte při 20 až 25 °C (68 až 77 °F) (viz kontrolovaná teplota místnosti dle USP).
Vydává se v pevně uzavřené, světlotěsné nádobce, jak je definována v USP/NF. Uchovávejte mimo dosah dětí.

Rev. srpen 2017
8132
Sandoz Inc.
Princeton, NJ 08540