

**ИНСТРУКЦИЯ
(для пациентов)****по медицинскому применению лекарственного препарата
ПЛАКВЕНИЛ® / PLAQUENIL®**

02.12.2014 1265

Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш, прежде чем начать приём препарата. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

Этот препарат предназначен для Вас. Не следует передавать его другим людям. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.

Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться прочитать его ещё раз.

Торговое название препарата: Плаквенил® / Plaquenil®.

Международное непатентованное название: гидроксихлорохин / hydroxychloroquine.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

действующее вещество: гидроксихлорохина сульфат - 200 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон (K25) (E1201), крахмал кукурузный, магния стеарат (E470), гипромеллоза (E464), макрогол-4000 (E1521), титана диоксид (E171).

Описание: Белые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой «НСQ» на одной стороне и «200» - на противоположной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения малярии.

Код АТХ: P01BA02.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Антималярийные препараты, подобные хлорохину и гидроксихлорохину, обладают дополнительными фармакологическими действиями, которые могут принимать участие в их терапевтическом эффекте при лечении ревматических заболеваний, хотя роль каждого из этих механизмов неизвестна. Это взаимодействие с сульфгидрильными группами, влияние на активность ферментов (в том числе фосфолипазы, НАДФ-цитохром С-редуктазы, холинэстеразы, протеаз и гидролаз), связывание с ДНК, стабилизация лизосомных мембран, угнетение синтеза простагландинов, подавление хемотакса и фагоцитоза полиморфоядерных клеток, возможное влияние на синтез моноцитами интерлейкина 1 и подавление высвобождения нейтрофил-супероксида.

Фармакокинетика

Действие, фармакокинетика и метаболизм гидроксихлорохина аналогичны таковым у хлорохина. Гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь. В одном испытании средние пиковые концентрации гидроксихлорохина в плазме после однократной дозы 400 мг, введенной здоровым добровольцам, колебались в пределах 53 – 208 нг/мл, со средним значением 105 нг/мл. Среднее время до достижения пиковой концентрации в плазме составляло 1,83 час. Средний период полувыведения из плазмы изменяется в зависимости от периода после приема, следующим образом: 5,9 час (при $C_{\text{макс}}$ около 10 час), 26,1 час (10-48 час) и 299 час (48-504 час). Активное соединение и его метаболиты широко распределяются в организме.

и выводятся в основном с мочой (3 % введенной дозы препарата было обнаружено в моче в течение 24 часов после введения препарата в одном из исследований).

Доклинические данные по безопасности

Преclinical данных относительно безопасности, имеющих ценность для лечащего врача, кроме уже включенных в другие разделы обзора, не имеется.

Показания к применению

Лечение ревматологических заболеваний:

- ревматоидного артрита;
- хронического ювенильного артрита;
- дискоидной и системной красной волчанки.

Лечение дерматологических состояний, вызванных или ухудшенных солнечным светом.

Малярия:

- Для лечения острых приступов и для супрессии малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, а также чувствительными штаммами *P. falciparum*.
- Для радикального лечения малярии, вызванной чувствительными штаммами *P. falciparum*.

Дозировка и способ применения

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста)

Следует применять наименьшую эффективную дозу. Она не должна превышать 6,5 мг/кг/день (рассчитана с учетом идеального веса тела, а не действительного веса тела) и должна составлять 200 мг или 400 мг в день.

Пациенты, которым можно назначать 400 мг/день

В начале ежедневно назначают по 400 мг, распределив их на отдельные дозы. Когда отсутствие дальнейшего улучшения состояния станет очевидным, дозу можно снизить до 200 мг. Если ответная реакция снижается, поддерживающую дозу следует постепенно увеличить до 400 мг в день.

Дети

Следует использовать наименьшую эффективную дозу, не следует превышать дозу 6,5 мг/кг/день (на основании идеального веса тела). Таблетки 200 мг, таким образом, не пригодны для применения детьми с идеальным весом тела менее 31 кг.

Малярия:

Супрессия малярии:

Взрослые: 400 мг в один и тот же день недели.

Младенцы и дети: еженедельная подавляющая доза составляет 6,5 мг/кг веса, но, вне зависимости от веса, не должна превышать дозу взрослых.

Если условия позволяют, то супрессивную терапию следует начать за две недели до экспозиции. Однако, в ином случае, взрослым можно назначить начальную двойную дозу 800 мг, или детям - 12,9 мг/кг (но не превышающую 800 мг), разделив на два приема с промежутком в 6 часов. Супрессивную терапию следует продолжать в течение восьми недель после покидания эндемической зоны.

Лечение острых приступов малярии:

Взрослые: за начальной дозой 800 мг следует 400 мг через шесть или восемь часов, а затем по 400 мг в два следующих дня (в общей сложности 2 грамма гидроксихлорохина сульфата). В качестве альтернативного метода была также признана эффективной одноразовая доза 800 мг. Дозировка для взрослых, так же, как и для детей, может быть рассчитана на основе веса тела (см. ниже).

Младенцы и дети: общая доза 32 мг/кг (но не превышающая 2 г) назначается в течение трех дней, следующим образом:

Первая доза: 12,9 мг/кг (но не превышая однократной дозы 800 мг).

Вторая доза: 6,5 мг/кг (но не превышая 400 мг) через 6 часов после первой.

Третья доза: 6,5 мг/кг (но не превышая 400 мг) через 18 часов после второй дозы.

Четвертая доза: 6,5 мг/кг (но не превышая 400 мг) через 24 часа после третьей дозы.

Каждая доза должна приниматься с едой или со стаканом молока.

Действие гидроксихлорохина носит кумулятивный характер, для достижения терапевтического эффекта требуется несколько недель, при этом незначительные нежелательные эффекты могут проявляться уже на относительно ранних этапах лечения. Лечение ревматического заболевания следует прекратить, если через 6 месяцев лечения не последует улучшения. При заболеваниях повышенной светочувствительности, лечение следует проводить только в периоды максимальной экспозиции солнечным светом.

Таблетки предназначены для приема внутрь.

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к производным 4-аминохинолина.
- Предшествующая макулопатия.
- Беременность (см. *Беременность и грудное вскармливание*)
- Дети младше 6 лет (таблетки 200 мг не рассчитаны для применения у детей весом менее 35 кг)

Особые указания и предосторожности применения

Перед началом длительного приема препарата необходимо проведение обследования обоих глаз, включая изучение остроты зрения, тщательную офтальмоскопию, исследование глазного дна, исследование центрального поля зрения с красным объектом (компьютерная периметрия), цветного зрения. Впоследствии такое обследование должно проводиться, как минимум, ежегодно.

Частота ретинопатии, если не превышает рекомендуемая суточная доза, невелика. Превышение рекомендуемой суточной дозы увеличивает риск повреждения сетчатки и ускоряет этот процесс.

Обследование должно быть более частым и адаптированным к больному, в следующих ситуациях:

- дневная доза, превышающая 6,5 мг/кг "идеального" веса. Абсолютный вес, используемый для установки дозы, может привести к передозировке у тучных больных;
- почечная недостаточность;
- острота зрения ниже 0,75;
- возраст старше 65 лет;
- кумулятивная доза свыше 200 г.

Пациент должен немедленно прекратить прием Плаквенила, если наступают аномалии пигментации, дефект поля зрения или другие аномалии, не поддающиеся объяснению

трудностью аккомодации или наличием помутнения роговицы. Больных следует продолжать наблюдать с точки зрения возможной прогрессии аномалии.

Необходимо прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу при появлении любого нарушения зрения, включая аномалии цветного зрения.

Было выявлено, что гидроксихлорохин может быть причиной тяжелой гипогликемии, в том числе с потерей сознания, что может угрожать пациентам, как принимающим противодиабетические препараты, так и не принимающим. Пациенты, принимающие гидроксихлорохин, должны быть предупреждены о риске возникновения гипогликемии и сопутствующих клинических признаков и симптомов. Пациенты с клиническими симптомами, свидетельствующими о гипогликемии, во время лечения гидроксихлорохином должны проверять уровень глюкозы в крови, и при необходимости пересматривать лечение.

Сообщалось о случаях кардиомиопатии в результате сердечной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом, у пациентов, принимавших Плаквенил. Рекомендуются клинический мониторинг признаков и симптомов кардиомиопатии, при развитии кардиомиопатии прием Плаквенила должен быть прекращен. Следует учитывать хроническую токсичность при нарушении проводимости (блокада пучка Гиса / атриовентрикулярная блокада сердца), а также при диагностированной бивентрикулярной гипертрофии.

Плаквенил следует назначать с осторожностью больным, применяющим препараты, способные вызывать побочные эффекты со стороны кожи или органа зрения. Осторожность следует соблюдать также:

- у больных с заболеваниями печени и почек, а также у тех, которые принимают препараты, способные влиять на эти органы. У больных с тяжелыми нарушениями функции почек и печени необходимо проводить определение уровня гидроксихлорохина в плазме и модифицировать дозировку, соответственно результатам;
- у больных, страдающих желудочно-кишечными, неврологическими или гематологическими заболеваниями.

Несмотря на низкую вероятность угнетения кроветворной функции костного мозга, рекомендуется периодически контролировать картину периферической крови в связи с тем, что были зарегистрированы случаи анемии, апластической анемии, агранулоцитоза, снижения числа лейкоцитов и тромбоцитопения. В случае развития патологических изменений Плаквенил следует отменить.

Осторожность рекомендуется у больных, чувствительных к хинину и страдающих дефицитом глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, порфирией, течение которой гидроксихлорохин может ухудшать, а также больных псориазом, поскольку препарат, по-видимому, увеличивает риск кожных реакций.

Больные с редкими врожденными аномалиями, такими как непереносимость галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

Маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов, поэтому пациенты должны особо тщательно хранить гидроксихлорохин в месте, недоступном для детей.

Все больные, длительно получающие препарат, должны подвергаться периодическому обследованию функций скелетных мышц и сухожильных рефлексов. Если наблюдается мышечная слабость, препарат следует отменить.

Малярия:

Гидроксихлорохин неэффективен в отношении хлорохин-резистентных штаммов *P.falciparum*, а также неактивен в отношении экзо-эритроцитных форм *P.vivax*, *P.ovale* и *P.malariae* и поэтому не может предупредить инфицирование этими микроорганизмами при назначении его в профилактических целях, а также не может предотвратить рецидива болезни, вызванной ими.

Беременность и грудное вскармливание

Беременность

Гидроксихлорохин проникает через плаценту. В отношении его применения в ходе беременности данные ограничены. Следует отметить, что 4-аминохинолины в терапевтических дозах могут вызывать: повреждения центральной нервной системы, в том числе описана их ототоксичность (слуховая и вестибулярная токсичность, врожденная глухота), ретинальные кровотечения и аномальную пигментацию сетчатки. Следует, таким образом, избегать применение гидроксихлорохина при беременности.

Грудное вскармливание

Следует тщательно взвесить необходимость применения препарата в период грудного вскармливания, так как показано, что он в небольших количествах выделяется в материнское молоко, а также известно, что маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов.

Побочные эффекты

В случае появления симптомов, подобных описанным ниже, пожалуйста, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу!

Побочные эффекты были классифицированы по органам и системам, а также по частоте проявления следующим образом:

Очень распространенные ($\geq 10\%$); распространенные ($\geq 1\%$, $\leq 10\%$); нераспространенные ($\geq 0,1\%$, $\leq 1\%$); редкие ($\geq 0,01\%$, $\leq 0,1\%$); очень редкие ($< 0,01\%$); неизвестно (частота проявления не может быть оценена по доступным данным).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:

Неизвестно: случаи подавления костного мозга, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Неизвестно: уртикария, ангиоэдема, бронхоспазм.

Метаболизм и нарушение питания:

Распространенные: анорексия

Неизвестно: гипогликемия

Гидроксихлорохин может вызывать или ухудшать порфирию.

Нарушения психики:

Распространенные: аффективная лабильность

Нераспространенные: нервозность

Неизвестно: психоз, суицидальное поведение

Нарушения со стороны нервной системы:

Распространенные: головная боль

Нераспространенные: головокружение

Неизвестно: сообщалось о случаях возникновения судорог

Нарушения со стороны зрения:

Распространенные: нечеткость зрения из-за нарушения аккомодации, которая зависит от дозы и обратимо.

Нераспространенные:

Ретинопатия с изменениями в пигментации и дефектами поля зрения. В ранней форме она представляется обратимой при прекращении курса лечения гидроксихлорохином. Если патологии дают развиваться, может возникнуть риск прогрессии даже после отмены лечения.

Изменения сетчатки могут быть сначала бессимптомными, или может быть скотома с парацентрными или периферическими типами колец, а также временная скотома и аномалии цветового восприятия.

Описаны изменения роговицы, включая отек и помутнение. Они могут быть бессимптомными или вызывать такие нарушения, как ореолы, помутнение зрения или фотофобию. Эти изменения могут быть временными или обратимыми при прекращении лечения.

Неизвестно: сообщалось о случаях макулопатий и дегенерации желтого пятна, которые могут быть необратимыми.

Нарушения со стороны слуха и лабиринта уха:

Нераспространенные: головокружение, шум в ушах

Неизвестно: потеря слуха

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Неизвестно:

Сообщалось о случаях кардиомиопатии в результате сердечной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. Следует учитывать хроническую токсичность при нарушении проводимости (блокада пучка Гиса / атриовентрикулярная блокада сердца), а также при диагностированной бивентрикулярной гипертрофии. Отмена препарата может привести к восстановлению.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень распространенные: боли в области живота, тошнота

Распространенные: диарея, рвота

Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или прекращения лечения.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:

Нераспространенные: аномальная функция печени

Неизвестно: внезапно развившаяся печеночная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Распространенные: кожные высыпания, зуд

Нераспространенные: изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и аллопеция. Эти изменения обычно быстро проходят при прекращении лечения.

Неизвестно: буллезная сыпь, включая очень редкие случаи полиформной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз, светочувствительность и отдельные случаи эксфолиативного дерматита, случаи острого генерализованного экзантематозного пустулеза следует отличать от псориаза, хотя гидроксихлорохин может вызывать приступы псориаза. Он может быть связан с повышением температуры и выраженным лейкоцитозом. После отмены препарата прогноз обычно благоприятен.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Нераспространенные: сенсомоторные нарушения

Неизвестно: миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, ведущая к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии проксимальных групп мышц. Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но полное восстановление может потребовать нескольких месяцев.

Могут наблюдаться слабые сенсорные изменения, подавление сухожильных рефлексов и аномальная нервная проводимость.

Передозировка

Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!

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

Симптомы передозировки могут включать головную боль, нарушения зрения, сердечно-сосудистый коллапс и судороги, гипокалиемию, нарушения ритма и проводимости сердца, за которыми следует внезапная и ранняя остановка сердца и дыхания. Так как эти эффекты могут развиваться сразу же после принятия избыточной дозы препарата, вмешательство должно быть немедленным и симптоматическим. Содержимое желудка должно быть немедленно удалено путем индукции рвоты или промыванием желудка. Активированный уголь в дозе, как минимум в пять раз превышающей принятую дозу препарата, может приостановить дальнейшую абсорбцию при введении его в желудок через зонд после промывания и не позднее 30 минут после приема препарата.

Решение о назначении диазепама парентерально должно быть строго взвешенно, принимая во внимание его влияние (при передозировке) на увеличение кардиотоксичности хлорохина.

При необходимости следует проводить поддержание адекватных вентиляции легких и гемодинамики, что потребует госпитализации больного в отделение интенсивной терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Обязательно информируйте Вашего лечащего врача обо всех лекарствах, которые Вы принимаете совместно с Плаквенилом, даже если это происходит от случая к случаю.

Есть сообщения о том, что гидроксихлорохин сульфат вызывает повышение уровня дигоксина в плазме: у больных, получающих комбинированное лечение, уровень дигоксина в сыворотке следует тщательно контролировать.

Галофантрин удлиняет интервал QT и не должен приниматься с другими препаратами, которые способны вызвать сердечные аритмии, в том числе гидроксихлорохин. Кроме того, может возрастать риск индуцирования желудочковых аритмий, если гидроксихлорохин используется одновременно с другими аритмогенными препаратами, такими как амиодарон и моксифлоксацин.

Сообщалось о повышенном уровне в плазме циклоспорина, когда циклоспорин и гидроксихлорохин принимались совместно.

Гидроксихлорохин может понижать судорожный порог. Совместный прием гидроксихлорохина с другими антималярийными препаратами, для которых известна способность снижать судорожный порог (например, мефлохин), может увеличить риск судорог.

Кроме того, эффективность антиэпилептических препаратов может уменьшаться при совместном приеме с гидроксихлорохином.

Гидроксихлорохина сульфат также может вступать в некоторые из известных взаимодействий хлорохина, даже если об этом не появлялось публикаций. Это: усиление его прямого блокирующего действия на нейромышечную передачу аминокликозидными антибиотиками; подавление его метаболизма циметидином, что может приводить к повышению концентрации антималярийного препарата в плазме; антагонизм действия неостигмина и пиридостигмина; уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства.

Как и в случае хлорохина, антациды могут уменьшать и всасывание гидроксихлорохина, поэтому рекомендуется соблюдать интервал в 4 часа между приемом Плаквенила и антацидов.

Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты гипогликемического лечения, может потребоваться уменьшение дозы инсулина или антидиабетических препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами

Больные должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенного внимания, так как гидроксихлорохин может нарушать аккомодацию и вызывать неясность зрения сразу после начала лечения. Если это состояние не проходит само по себе, следует снизить дозу или приостановить лечение.

Форма выпуска

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/Ал. По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Санофи-Синтеллабо Лтд., Великобритания (Sanofi- Synthelabo Ltd., Great Britain).

Место производства

Edgefield Avenue

Fawdon

Newcastle-upon-Tyne

NE3 3TT

ВЕЛИКОБРИТАНИЯ