

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Hyplaxy 200 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg hidrosiklorokin sulfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, promjera oko 9,5 mm, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete označene s „200“ na jednoj strani, a s druge strane su bez oznake.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Odrasli

Hyplaxy se preporučuje za liječenje reumatoidnog artritisa, diskoidnog i sistemnog eritemskog lupusa i dermatoloških stanja uzrokovanih ili pogoršanih sunčevom svjetlošću.

##### Pedijatrijska populacija

Liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa (u kombinaciji s drugim terapijama), diskoidnog i sistemnog eritemskog lupusa.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Hidrosiklorokin ima kumulativno djelovanje i potrebno je nekoliko tjedana da se postignu njegovi djelotvorni učinci, dok se blaže nuspojave mogu pojaviti relativno rano.

Kod reumatske bolesti liječenje treba prekinuti ako nema poboljšanja za 6 mjeseci. Kod bolesti osjetljivih na svjetlo liječenje se treba provoditi samo u razdobljima maksimalne izloženosti svjetlosti.

##### Doziranje

##### *Odrasli (uključujući starije osobe)*

Treba primijeniti minimalnu učinkovitu dozu. Ova doza ne smije prelaziti 6,5 mg/kg/dan (izračunata iz idealne tjelesne mase, a ne stvarne tjelesne mase) i bit će ili 200 mg ili 400 mg na dan. Doza od 400 mg ne smije se koristiti u odraslih osoba s idealnom tjelesnom masom manjom od 62 kg.

##### *Pedijatrijska populacija*

Treba primijeniti minimalnu učinkovitu dozu koja ne smije prelaziti 6,5 mg/kg/dan na temelju idealne tjelesne mase. Tableta od 200 mg stoga nije pogodna za primjenu u djece s idealnom tjelesnom masom manjom od 31 kg.

### Način primjene

HYPLAXY tablete su namijenjene za primjenu kroz usta. Svaku dozu treba uzimati uz obrok ili s čašom mlijeka.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- poznata preosjetljivost na 4-aminokinolinske spojeve
- već postojeća makulopatija oka
- manje od 6 godina starosti (200 mg tablete nisu prikladne za djecu tjelesne mase <35 kg ili idealne tjelesne mase <31 kg (vidjeti dio 4.2)

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Hepatotoksičnost

Tijekom primjene hidroksiklorokina prijavljeni su ozbiljni slučajevi oštećenja jetre izazvane lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) uključujući hepatocelularno oštećenje, kolestatsko oštećenje jetre, akutni hepatitis, mješovito hepatocelularno/kolestatsko oštećenje jetre i fulminantno zatajenje jetre (uključujući smrtne slučajeve). Čimbenici rizika mogu uključivati već postojeću bolest jetre ili predisponirajuća stanja kao što je nedostatak uroporfirinogen dekarboksilaze ili istovremena primjena hepatotoksičnih lijekova. U bolesnika koji prijave simptome koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, potrebno je provesti brzu kliničku procjenu i ispitivanje jetrene funkcije. Za nastavak liječenja bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.8), liječnici bi trebali procijeniti omjer koristi i rizika.

#### Reaktivacija infekcija

Reaktivacija virusa hepatitisa B, virusa *varicella zoster* ili tuberkuloze prijavljena je u bolesnika liječenih hidroksiklorokinom u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

#### Retinopatija

- Prije početka liječenja lijekom HYPLAXY svi bolesnici trebaju napraviti oftalmološki pregled. Nakon toga, oftalmološki pregledi se moraju ponavljati najmanje svakih 12 mjeseci.
- Toksični učinak na retinu u velikoj je mjeri povezan s dozom. Rizik od oštećenja retine je mali ako su primijenjene dnevne doze do 6,5 mg/kg tjelesne mase. Prekoračenje preporučene doze značajno povećava rizik od toksičnog učinka na retinu.

Pregled bi trebao uključivati ispitivanje vidne oštine i opažanje boja, pažljivu oftalmoskopiju, fundoskopiju i ispitivanje središnjeg vidnog polja s crvenom metom.

Ovaj pregled treba biti češći i treba ga prilagoditi bolesniku u sljedećim situacijama:

- dnevna doza prelazi 6,5 mg/kg idealne tjelesne mase. Određivanje doze temeljem stvarne tjelesne mase može dovesti do predoziranja u pretilih osoba.
- bubrežna insuficijencija
- oština vida ispod 6/8
- starosna dob iznad 65 godina
- kumulativna doza veća od 200 g.

Primjenu lijeka Hyplaxy treba odmah prekinuti u svakog bolesnika koji razvije pigmentnu abnormalnost, defekt vidnog polja ili bilo koje druge abnormalnosti koje se ne mogu objasniti poteškoćama u akomodaciji (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba i dalje promatrati jer promjene retine i smetnje vida mogu napredovati čak i nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.8).

Ne preporučuje se istodobna primjena hidroksiklorokina s lijekovima za koje se zna da induciraju toksičnost retine, kao što je tamoksifen.

#### Hipoglikemija

Pokazalo se da hidroksiklorokin uzrokuje tešku hipoglikemiju, uključujući gubitak svijesti koji može biti opasan po život u bolesnika liječenih i neliječenih antidijabetičkim lijekovima. Bolesnike liječene hidroksiklorokinom treba upozoriti na rizik od hipoglikemije i kliničke znakove i simptome koji se javljaju u hipoglikemiji. Bolesnicima koji imaju kliničke simptome hipoglikemije tijekom liječenja hidroksiklorokinom treba provjeriti razinu glukoze u krvi i provjeriti prikladnost liječenja po potrebi.

#### Produljenje QT intervala

Hidroksiklorokin može produljiti QTc interval u bolesnika sa specifičnim čimbenicima rizika.

Hidroksiklorokin treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s urođenim ili dokumentiranim stečenim produljenjem QT intervala i/ili s poznatim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala kao što su:

- srčana bolest, npr. zatajenje srca, infarkt miokarda
- proaritmjska stanja, npr. bradikardija (<50 bpm)
- ventrikularni poremećaji ritma u anamnezi
- neispravljena hipokalemija i/ili hipomagnezijemija
- tijekom istodobne primjene s agensima za produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.5) jer to može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija.

Stupanj produljenja QT intervala može se povećati s porastom koncentracije lijeka. Stoga se preporučena doza ne smije prekoračiti (vidjeti također dijelove 4.5 i 4.8).

Ako se tijekom liječenja hidroksiklorokinom pojave znakovi srčane aritmije, liječenje treba prekinuti i treba napraviti EKG.

#### Kronična kardijalna toksičnost

U bolesnika liječenih hidroksiklorokinom prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije koja je rezultirala srčanim zatajenjem, a u nekim slučajevima i sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Preporučuje se kliničko praćenje znakova i simptoma kardiomiopatije, a ako se razvije kardiomiopatija primjenu hidroksiklorokina treba prekinuti.

Potrebno je razmotriti kroničnu toksičnost kada su dijagnosticirani poremećaji provođenja (blok grane snopa/atRIO-ventrikularni srčani blok) kao i biventrikularna hipertrofija (vidjeti dio 4.8).

#### Teške kožne nuspojave (SCAR)

Tijekom liječenja hidroksiklorokinom zabilježeni su slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Bolesnicima s ozbiljnim kožnim reakcijama može biti potrebna bolnička skrb jer ta stanja mogu biti opasna po život i smrtonosna. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na teške kožne reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu hidroksiklorokina i razmotriti drugu terapiju.

#### Fosfolipidoza izazvana lijekovima

Tijekom primjene hidroksiklorokina prijavljeni su slučajevi fosfolipidoze izazvane hidroksiklorokinom (vidjeti dio 4.8).

Fosfolipidoza izazvana lijekovima može se pojaviti u različitim organskim sustavima kao što su srčani, bubrežni ili mišićni. Savjetuje se praćenje toksičnosti. Prekinite primjenu hidroksiklorokina ako

se sumnja ili se dokaže biopsijom tkiva srčana, bubrežna ili mišićna toksičnost povezana s fosfolipidozom izazvanom lijekom.

#### Ostale mjere opreza

Hyplaxy se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu izazvati nuspojave oka ili kože.

Oprez je također potreban kada se lijek koristi:

- u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega te u onih koji uzimaju lijekove za koje se zna da djeluju na jetru i bubrege. Procjenu razine hidroksiklorokina u plazmi treba provesti u bolesnika s ozbiljno ugroženom funkcijom bubrega ili jetre, a dozu treba prilagoditi u skladu s tim.
- u bolesnika s teškim gastrointestinalnim, neurološkim poremećajima ili poremećajima krvi.

Također se preporučuje oprez u bolesnika koji su osjetljivi na kinin, koji imaju nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, koji imaju *porphyria cutanea tarda* jer može doći do njenog pogoršanja uz primjenu hidroksiklorokina, te u bolesnika sa psorijazom jer vjerojatno povećava rizik od nastanka kožnih reakcija.

Mala djeca su posebno osjetljiva na toksične učinke 4-aminokinolina, stoga bi bolesnike trebalo upozoriti da HYPLAXY drže izvan dohvata djece.

#### Ostalo praćenje dugotrajne terapije

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji trebali bi periodično kontrolirati kompletnu krvnu sliku, a primjenu hidroksiklorokina treba prekinuti ako se pojave abnormalnosti (vidjeti dio 4.8).

Svi bolesnici na dugotrajnoj terapiji trebaju periodično obaviti preglede funkcije skeletnih mišića i refleksa tetiva. Ako se pojavi slabost, treba prestati s primjenom hidroksiklorokina (vidjeti dio 4.8).

#### Potencijalni karcinogeni rizik

Podaci o karcinogenosti životinja dostupni su samo za jednu vrstu za matični lijek klorokin, a ovo je istraživanje bilo negativno (vidjeti dio 5.3). U ljudi nema dovoljno podataka da bi se isključio povećani rizik od raka kod pacijenata koji se dugotrajno liječe.

#### Suicidno ponašanje i psihijatrijski poremećaji

Suicidno ponašanje i psihijatrijski poremećaji prijavljeni su u nekih bolesnika liječenih hidroksiklorokinom (vidjeti dio 4.8). Psihijatrijske nuspojave obično se javljaju tijekom prvog mjeseca nakon početka liječenja hidroksiklorokinom, a prijavljene su i u bolesnika bez prethodnih psihijatrijskih poremećaja u anamnezi. Bolesnike je potrebno uputiti da se odmah obrate liječniku za savjet ako se tijekom liječenja pojave psihijatrijski simptomi.

#### Ekstrapiramidalni poremećaji

Pri primjeni hidroksiklorokina mogu se pojaviti ekstrapiramidalni poremećaji (vidjeti dio 4.8).

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakodinamičke interakcije

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval/s potencijalom da izazovu srčanu aritmiju: hidroksiklorokin treba s oprezom primjenjivati kod bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval, npr. antiaritmike klase IA i III, tricikličke antidepresive, antipsihotike, neke antiinfektive (antibakterijske lijekove poput fluorokinolona, npr. moksifloksacin, makrolide, npr. azitromicin, antiretrovirusne lijekove kao što je sakvinavir, antimikotike kao što je flukonazol, antiparazitske lijekove poput pentamidina) zbog povećanog rizika od ventrikularne aritmije (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9). Halofantrin se ne smije davati s hidroksiklorokinom.

#### Makrolidni antibiotici

Klorokin i hidroksiklorokin treba koristiti s oprezom u bolesnika koji primaju ove lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval zbog mogućnosti izazivanja ozbiljnih štetnih kardiovaskularnih događaja (uključujući produljenje QT intervala, srčane aritmije i *torsade de pointes*) i povećanja rizika od kardiovaskularne smrtnosti.

Kako hidroksiklorokin može pojačati učinke hipoglikemijskog liječenja, možda će biti potrebno smanjenje doza inzulina ili antidijabetičkih lijekova (vidjeti također dio 4.4 "Hipoglikemija" i dio 4.8).

Primjena hidroksiklorokina s antimalaricima za koje je poznato da snižavaju prag konvulzije (npr. meflokin) može povećati rizik od konvulzija (vidjeti dio 4.8).

Aktivnost antiepileptičkih lijekova može biti oslabljena ako se istodobno primjenjuju s hidroksiklorokinom.

Istodobnu primjenu s lijekovima s okulotoksičnim potencijalom (vidjeti također 4.4 "Retinopatija") ili hemotoksičnim potencijalom treba izbjegavati ako je moguće zbog potencijalnog aditivnog učinka (vidjeti dio 4.8).

Postoji teorijski rizik od inhibicije unutarstanične aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze kada se hidroksiklorokin daje istodobno s agalozidazom.

Hidroksiklorokin sulfat također može biti podložan nekoliko poznatih interakcija klorokina iako se nisu pojavila posebna izvješća. To uključuje: pojačavanje njegovog izravnog blokirajućeg djelovanja na neuromuskularnom spoju pomoću aminoglikozidnih antibiotika; antagonizam učinka neostigmina i piridostigmina; smanjenje odgovora protutijela na primarnu imunizaciju s intradermalnim humanim cjepivom protiv bjesnoće proizvedenim na diploidnim stanicama.

#### Farmakokinetičke interakcije

##### Učinci drugih lijekova na hidroksiklorokin:

###### Antacidi i kaolin

Istodobna primjena s antacidima koji sadrže magnezij ili kaolinom može rezultirati smanjenom apsorpcijom klorokina. Prema ekstrapolaciji, hidroksiklorokin bi se trebao primjenjivati u razmaku od najmanje dva sata od primjene antacida ili kaolina.

###### Inhibitori ili induktori CYP

*In vitro*, hidroksiklorokin se metabolizira uglavnom pomoću CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, bez većeg uključivanja jednog CYP. Istodobna primjena cimetidina, inhibitora CYP-pana, rezultirala je dvostrukim povećanjem izloženosti klorokinu. U nedostatku *in vivo* ispitivanja interakcija, savjetuje se oprez (npr. praćenje nuspojava) kada se istodobno primjenjuju cimetidin ili jaki inhibitori CYP2C8 i ili CYP3A4 ili CYP2D6 (kao što su gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itrakonazol, klaritromicin, sok grejpa, fluoksetin, paroksetin, kinidin).

Prijavljen je nedostatak učinkovitosti hidroksiklorokina kada se istodobno primjenjivao rifampicin, snažni induktor CYP2C8 i CYP3A4. Savjetuje se oprez (npr. praćenje učinkovitosti) kada se istodobno primjenjuju jaki induktori CYP2C8 i/ili CYP3A4 (poput rifampicina, gospine trave, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina).

##### Učinci hidroksiklorokina na druge lijekove:

###### P-glikoproteinski supstrati

Hidroksiklorokin inhibira P-gp *in vitro* kod visokih koncentracija. Stoga postoji mogućnost povećanih koncentracija P-gp supstrata kada se istodobno daje hidroksiklorokin. Zabilježene su povećane razine digoksina u serumu kada su se istovremeno davali digoksin i hidroksiklorokin. Savjetuje se oprez (npr.

praćenje nuspojava ili koncentracije u plazmi prema potrebi) kada se istodobno primjenjuju P-gp supstrati s uskim terapijskim indeksom (poput digoksina, dabigatrana).

#### Supstrati CYP2D6

Hidroksiklorokin inhibira CYP2D6 *in vitro*. U bolesnika koji su primali hidroksiklorokin i jednu dozu metoprolola, CYP2D6 supstrata,  $C_{max}$  i AUC metoprolola povećali su se 1,7 puta, što sugerira da je hidroksiklorokin blagi inhibitor CYP2D6. Savjetuje se oprez (npr. praćenje nuspojava ili koncentracije u plazmi, prema potrebi) kada se istodobno primjenjuju supstrati CYP2D6 s uskim terapijskim indeksom (poput flekainida, propafenona).

Supstrati CYP3A4 hidroksiklorokin inhibira CYP3A4 *in vitro*. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i hidroksiklorokina zabilježena je povećana razina ciklosporina (supstrat CYP3A4 i p-gp) u plazmi. U nedostatku *in vivo* studija interakcija s osjetljivim supstratima CYP3A4, savjetuje se oprez (npr. praćenje nuspojava) kada se supstrati CYP3A4 (kao što su ciklosporin, statini) primjenjuju istodobno s hidroksiklorokinom.

#### Prazikvantel

U studiji interakcije s jednom dozom, zabilježeno je da klorokin smanjuje bioraspodivnost prazikvantela. Nije poznato postoji li sličan učinak kada se istovremeno primjenjuju hidroksiklorokin i prazikvantel. Po ekstrapolaciji, zbog sličnosti u strukturi i farmakokinetičkim parametrima između hidroksiklorokina i klorokina, sličan učinak može se očekivati i za hidroksiklorokin,

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Podaci iz kohortne studije temeljene na populaciji koja uključuje 2045 trudnoća izloženih hidroksiklorokinu sugeriraju mali porast u relativnom riziku (RR) kongenitalnih malformacija povezanih s izloženošću hidroksiklorokinu u prvom tromjesečju ( $n = 112$  događaja). Za dnevnu dozu od  $\geq 400$  mg RR je bio 1,33 (95% CI, 1,08 – 1,65). Za dnevnu dozu od  $< 400$  mg RR je bio 0,95 (95% CI, 0,60 – 1,50). Studije na životinjama sa strukturno srodnom klorokinom pokazale su reproduktivnu toksičnost pri visokoj majčinoj izloženosti (vidjeti dio 5.3). U ljudi, hidroksiklorokin prolazi placentu i koncentracije u krvi fetusa su slične koncentracijama u krvi majke.

Hidroksiklorokin sulfat se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim kada su, prema prosudbi liječnika, pojedinačne potencijalne koristi veće od potencijalnih rizika. Ako je liječenje hidroksiklorokinom potrebno tijekom trudnoće, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

U slučaju produljenog liječenja tijekom trudnoće, za praćenje djeteta treba uzeti u obzir sigurnosni profil hidroksiklorokina, a posebno oftalmološke nuspojave.

#### Plodnost

Studije na životinjama pokazale su smanjenje plodnosti muškaraca za klorokin (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o učincima hidroksiklorokina na plodnost u ljudi.

#### Dojenje

Hidroksiklorokin se izlučuje u majčino mlijeko (manje od 2% majčine doze nakon korekcije tjelesne težine). Treba pažljivo razmotriti dugotrajnu upotrebu hidroksiklorokina tijekom dojenja zbog spore eliminacije i potencijala za nakupljanje toksične količine u dojenčeta. Poznato je da je dojenčad izuzetno osjetljiva na toksične učinke 4-aminokinolina.

Podaci o sigurnosti dojenog djeteta tijekom dugotrajnog liječenja hidroksiklorokinom vrlo su ograničeni; propisivač treba procijeniti potencijalne rizike i koristi primjene tijekom dojenja, prema indikacijama i trajanju liječenja.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zabilježena je smanjena akomodacija oka ubrzo nakon početka liječenja, koja može uzrokovati zamućenje vida i o čemu treba upozoriti bolesnike ukoliko namjeravaju voziti ili upravljati strojevima. Ukoliko stanje ne prođe bez intervencije, povući će se smanjenjem doze ili ukidanjem terapije.

#### 4.8. Nuspojave

Primijenjena je sljedeća CIOMS ocjena učestalosti nuspojava:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>						depresija koštane srži, anemija, aplastična anemija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>						urtikarija, angioedem, bronhospazam
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		anoreksija				hipoglikemija, hidrosiklorokin može pogoršati porfiriju, fosfolipidoza*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		afektivna labilnost	nervoza			psihoza, suicidalno ponašanje, depresija, halucinacije, anksioznost, agitiranost, konfuzija, deluzije, manija i poremećaji spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja	omaglica			Zabilježene su konvulzije s ovom skupinom lijekova. Ekstrapiramidalni poremećaji kao što su distonija, diskinezija, tremor (vidjeti dio 4.4).
<i>Poremećaji oka</i>		zamućenje vida zbog poremećaja akomodacije koje je ovisno o dozi i reverzibilno	retinopatija, s promjenama u pigmentaciji i defektima vidnog polja. U ranom obliku čini se da je reverzibilna nakon prekida			zabilježeni su slučajevi makulopatija i makularne degeneracije koji mogu biti ireverzibilni

			<p>primjene hidroksiklorokina. Ako se razvije, postoji rizik od progresije čak i nakon prestanka liječenja.</p> <p>Bolesnici s promjenama na retini mogu u početku biti bez simptoma ili mogu imati skotomatozni vid s paracentralnim, pericentralnim tipovima prstena, temporalnim skotomima i poremećajima u prepoznavanju boja. Zabilježene su promjene rožnice, uključujući edem i zamućenje. Mogu biti bez simptoma ili mogu imati poremećaje kao što su aureole, zamućenje vida ili fotofobiju. Poremećaji su prolazni ili reverzibilni nakon prestanka liječenja.</p>			
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			<p>vertoglavica, tinitus</p>			<p>gubitak sluha</p>
<i>Srčani poremećaji</i>						<p>Produljenje QT intervala u bolesnika sa specifičnim čimbenicima rizika, što može dovesti do aritmije (<i>torsade de pointes</i>, ventrikularna tahikardija) Kardiomiopatija koja može rezultirati srčanim</p>

						zatajenjem, a u nekim slučajevima i smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4 i dio 4.9). Potrebno je razmotriti kroničnu toksičnost kada se pojave poremećaji provođenja (blok grane snopa/atRIO-ventrikularni srčani blok) kao i biventrikularna hipertrofija. Prestanak uzimanja hidroksiklorokina može dovesti do oporavka.
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	bol u trbuhu, mučnina	proljeV, povraćanje Ovi simptomi obično nestaju odmah nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja.				
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			abnormalni testovi funkcije jetre			Oštećenje jetre izazvano lijekovima (DILI) uključujući hepatocelularno oštećenje, kolestatsko oštećenje jetre, akutni hepatitis, mješovito hepatocelularno i kolestatsko oštećenje jetre i fulminantno zatajenje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip na koži, pruritus	pigmentacijski poremećaji kože i sluznica, gubitak pigmenta kose, alopecija. Ove nuspojave obično brzo prestaju prestankom			multiformni eritem, fotoosjetljivost, ekfolijativni dermatitis, Sweetov sindrom i teške kožne nuspojave (SCAR)

			liječenja.			uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), vidjeti dio 4.4. AGEP se mora razlikovati od psorijaze, iako hidroksiklorokin može izazvati napade psorijaze. Može biti povezan s vrućicom i hiperleukocitozom. Ishod je obično povoljan nakon prestanka uzimanja hidroksiklorokina.
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			senzoričko-motorički poremećaji			miopatija ili neuromiopatija skeletnih mišića koja dovodi do progresivne slabosti i atrofije proksimalne skupine mišića. Nakon prestanka uzimanja hidroksiklorokina miopatija može biti reverzibilna, ali oporavak može potrajati više mjeseci. Slabljenje refleksa tetiva i abnormalni prijenos živčanih signala.

\* Prijavljeni su slučajevi fosfolipidoze izazvane hidroksiklorokinom. Fosfolipidoza izazvana lijekovima može se pojaviti u različitim organskim sustavima kao što su srčani, bubrežni ili mišićni uzrokujući toksičnost (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Predoziranje 4-aminokinolinima je posebno opasno u dojenčadi, čak su i 1-2 g imala smrtonosan ishod.

Simptomi predoziranja mogu uključivati glavobolju, smetnje vida, kardiovaskularni kolaps, konvulzije, hipokalemiju, poremećaje ritma i provođenja, uključujući produljenje QT intervala, *torsade de pointes*, ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju, proširen QRS kompleks, bradiaritmije, nodalni ritam, atrioventrikularni blok, nakon čega slijedi iznenadni i potencijalno fatalni respiratorni i srčani zastoj. Potrebna je hitna medicinska pomoć, jer se ovi učinci mogu pojaviti ubrzo nakon predoziranja. Potrebna je lavaža želuca, bilo povraćanjem ili ispiranjem želuca. Aktivni ugljen u dozi koja je najmanje pet puta veća od doze predoziranja može inhibirati daljnju apsorpciju ako se unese u želudac pomoću cijevi, nakon lavaže i unutar 30 minuta od uzimanja prekomjerne doze.

Primjena parenteralnog diazepama se treba uzeti u obzir u slučaju predoziranja; jer se pokazao korisnim za poništavanje kardiotsičnosti klorokina.

Ukoliko je potrebno trebaju se primijeniti respiratorna potpora i terapija šoka.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiprotozoici, antimalarici  
ATK oznaka: P01BA02

##### Mehanizam djelovanja

Antimalarijska sredstva kao što su klorokin i hidroksiklorokin imaju nekoliko farmakoloških djelovanja koja mogu biti uključena u njihov terapijski učinak u liječenju reumatske bolesti, ali uloga svakog od njih nije poznata. To uključuje interakciju sa sulfidrilnim skupinama, interferenciju s enzimskom aktivnošću (uključujući fosfolipazu, NADH - citokrom C reduktazu, kolinesterazu, proteaze i hidrolaze), vezanje DNA, stabilizaciju lizosomalnih membrana, inhibiciju stvaranja prostaglandina, inhibiciju kemotaksije i fagocitoze polimorfonuklearnih stanica, moguće interferencije sa stvaranjem interleukina 1 iz monocita i inhibiciju oslobađanja neutrofilnog superoksida.

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

##### Apsorpcija

Nakon oralne primjene vršna koncentracija u plazmi ili krvi postiže se nakon otprilike 3 do 4 sata. Srednja apsolutna bioraspodivnost je 79% (SD 12%) u uvjetima natašte. Hrana ne mijenja oralnu bioraspodivnost hidroksiklorokina.

##### Distribucija

Hidroksiklorokin se opsežno distribuira (5500 l kad se procjenjuje iz koncentracije u krvi, 44 000 l kada se procjenjuje iz koncentracije u plazmi), zbog opsežnog nakupljanja u tkivima (poput očiju, bubrega, jetre i pluća) i pokazalo se da se nakuplja u krvnim stanicama, s omjerom krvi i plazme 7,2. Otprilike 50% hidroksiklorokina se veže na proteine plazme.

##### Biotransformacija

Hidroksiklorokin se uglavnom metabolizira u N-desetilhidroksiklorokin i dva druga zajednička metabolita s klorokinom, desetilklorokin i bidesetilchlorokin. *In vitro*, hidroksiklorokin se metabolizira uglavnom pomoću CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, kao i pomoću FMO-1 i MAO-A, bez većeg uključivanja jednog CYP ili enzima.

#### Eliminacija

Hidroksiklorokin pokazuje višefazni profil eliminacije s dugim terminalnim poluvremenom u rasponu od 30 do 50 dana. Otprilike 20-25% doze hidroksiklorokina eliminira se nepromijenjeno u urinu. Nakon kronične ponavljane oralne primjene doze od 200 mg i 400 mg hidroksiklorokin sulfata jednom dnevno u odraslih bolesnika s lupusom ili reumatoidnim artritismom, prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su oko 450-490 ng/ml odnosno 870-970 ng/ml u krvi.

Čini se da je farmakokinetika hidroksiklorokina linearna u terapijskom rasponu doza od 200 do 500 mg/dan.

#### Farmakokinetičke interakcije

Učinak hidroksiklorokina na druge lijekove

*In vitro*, hidroksiklorokin nema potencijal za inhibiciju CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Hidroksiklorokin inhibira CYP2D6 i CYP3A4 *in vitro*. Studija interakcija pokazala je da je hidroksiklorokin blagi inhibitor CYP2D6 (vidjeti dio 4.5).

*In vitro*, hidroksiklorokin nema značajan potencijal za indukciju CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro*, hidroksiklorokin nije značajno inhibirao glavne prijenosnike BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3. Hidroksiklorokin je inhibirao P-gp u visokim koncentracijama (vidjeti dio 4.5). *In vitro*, hidroksiklorokin ima potencijal za inhibiciju prijenosnika OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

#### Oštećenje bubrega

Ne očekuje se da će oštećenje bubrega značajno promijeniti farmakokinetiku hidroksiklorokina u bolesnika s oštećenjem bubrega jer se hidroksiklorokin uglavnom metabolizira i samo 20-25% doze hidroksiklorokina eliminira se u nepromijenjenom obliku urinom. Izloženost hidroksiklorokinu može se povećati do 46% u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku hidroksiklorokina nije procijenjen u specifičnoj farmakokinetičkoj studiji. S obzirom na to da se hidroksiklorokin uglavnom metabolizira, očekuje se povećanje izloženosti hidroksiklorokinu u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

#### Starije osobe

Ograničeni podaci dostupni u starijih bolesnika s reumatoidnim artritismom upućuju na to da izloženost hidroksiklorokinu ostaje u istom rasponu kao i kod mlađih bolesnika.

#### Pedijatrija

Farmakokinetika hidroksiklorokina u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Genotoksičnost/karcinogenost

Na temelju provedenih studija, nije utvrđeno da je hidroksiklorokin genotoksičan. Nisu dostupne relevantne nekliničke studije karcinogenosti hidroksiklorokina

#### Toksičnost za reprodukciju i razvoj

Hidroksiklorokin prelazi placentu. U ispitivanjima na miševima i majmunima bez DLP, transplacentarno prenesen klorokin, tvar srodna hidroksiklorokinu, bio je dokazan akumulacijom u fetalnom tkivu oka i uha. Visoke majčine doze klorokina bile su fetotoksične kod štakora i uzrokovale anoftalmiju i mikrooftalmiju. U studijama na štakorima, klorokin je smanjio izlučivanje testosterona, težinu testisa i epididimisa i uzrokovao stvaranje abnormalne sperme.

Nema prekliničkih podataka o sigurnosti koji bi bili relevantni za propisivača ovog lijeka, koji su dodatni onome što je već uključeno u druge dijelove ovoga Sažetka opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

polisorbat 80

talk

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza

talk

titanijev dioksid (E171)

makrogol 6000

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/Al blister s 10 filmom obloženih tableta, tri (3) blistera u kutiji.

Pakiranje sadrži 30 tableta.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Makpharm d.o.o.

Trnjanska cesta 37/1

Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-880228978

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

23. ožujka 2020./22. studenoga 2024.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. listopada 2025.