

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

HYPLAXY[®], 200 mg, film tablete

INN: hidroksihlorohin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg hidroksihlorohin-sulfata.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete bele boje, prečnika oko 9,5 mm, okrugle, bikonveksne, koje sa jedne strane imaju oznaku „200“ a sa druge strane su bez oznake.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Lek HYPLAXY je indikovano za lečenje reumatoidnog artritisa, diskoidnog i sistemskog eritemskog lupusa i dermatoloških stanja uzrokovanih ili pogoršanih sunčevom svetlošću.

Pedijatrijska populacija

Lek HYPLAXY je indikovano za lečenje idiopatskog artritisa (u kombinaciji sa drugim lekovima), diskoidnog i sistemskog eritemskog lupusa.

4.2. Doziranje i način primene

Hidroksihlorohin ima kumulativno delovanje i potrebno je nekoliko nedjelja da bi se postigao njegov potpuni efekat, dok se blaže neželjene reakcije mogu pojaviti relativno rano.

Kod reumatske bolesti lečenje treba prekinuti ako nema poboljšanja u roku od 6 meseci od početka terapije. Kod bolesti osetljivosti na svetlost, lečenje treba vršiti samo u periodu maksimalne izloženosti svetlosti.

Doziranje

Odrasli (uključujući i starije pacijente)

Potrebno je primeniti najmanju moguću dozu sa kojom se postiže optimalni odgovor na lečenje. Ova doza ne sme da bude veća od 6,5 mg/kg/dan (izračunata na osnovu idealne telesne mase, a ne stvarne telesne mase) i može da bude ili 200 mg ili 400 mg na dan. Doza od 400 mg se ne sme koristiti kod odraslih osoba sa idealnom telesnom masom manjom od 62 kg.

Pedijatrijska populacija

Potrebno je primeniti najmanju moguću dozu sa kojom se postiže optimalni odgovor na lečenje i ta doza ne sme da bude veća od 6,5 mg/kg/dan, izračunata na osnovu idealne telesne mase. Zbog toga ove tablete od 200 mg nisu namenjene za primenu kod dece sa idealnom telesnom masom manjom od 31 kg.

Način primene

Lek se primenjuje oralnim putem. Tablete uzimati uz obrok ili istovremeno sa čašom mleka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Poznata preosetljivost na 4-aminohinoline.
- Već postojeća makulopatija oka.
- Kod dece sa mlađe od 6 godina starosti (tablete od 200 mg nisu namenjene za primenu kod dece sa telesnom masom <35 kg ili sa idealnom telesnom masom <31 kg (videti odeljak 4.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Retinopatija

- Pre početka primene leka HYPLAXY svi pacijenti treba da urade oftalmološki pregled. Nakon toga, oftalmološki pregledi se moraju ponavljati najmanje na svakih 12 meseci.
- Toksično delovanje na retinu je u velikoj meri povezano sa dozom. Rizik od oštećenja retine je mali ako su primenjene dnevne doze do 6,5 mg/kg telesne mase. Prekoračenje preporučene doze značajno povećava rizik od toksičnog delovanja na retinu.

Pregled bi trebao da uključi ispitivanje oštine vida i opažanje boja, pažljivu oftalmoskopiju, fundoskopiju i ispitivanje središnjeg vidnog polja s crvenom metom.

Ovaj pregled treba da bude češći i treba ga prilagoditi pacijentu u sledećim situacijama:

- dnevna doza prelazi 6,5 mg/kg idealne telesne mase. Određivanje doze na osnovu stvarne telesne mase može dovesti do predoziranja kod gojaznih osoba.
- bubrežna insuficijencija
- oština vida ispod 6/8
- osobe starije od 65 godina
- kumulativna doza veća od 200 g.

Primenu leka HYPLAXY treba odmah prekinuti kod svakog pacijenta koji razvije pigmentnu abnormalnost, defekt vidnog polja ili bilo koje druge abnormalnosti koje se ne mogu objasniti problemima u akomodaciji (videti odeljak 4.8). Pacijente treba i dalje posmatrati jer promene retine i smetnje vida mogu napredovati čak i nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.8).

Ne preporučuje se istovremena primena hidrosihlorohina sa lekovima za koje se zna da indukuju toksičnost retine, kao što je tamoksifen.

Hipoglikemija

Pokazalo se da hidrosihlorohin može da prouzrokuje tešku hipoglikemiju, uključujući gubitak svesti koji može da bude opasan po život kod pacijenata lečenih i nelečenih antiđjabetičima. Pacijente lečene hidrosihlorohinom treba upozoriti na rizik od pojave hipoglikemije i objasniti im kliničke znake i simptome koji se javljaju u hipoglikemiji. Pacijentima koji imaju kliničke simptome hipoglikemije tokom terapije hidrosihlorohinom treba proveriti koncentraciju glukoze u krvi i proveriti opravdanost lečenja po potrebi.

Produžavanje QT intervala

Hidrosihlorohin može produžiti QTc interval kod pacijenata sa specifičnim faktorima rizika.

Hidrosihlorohin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa urođenim ili potvrđenim stečenim produžavanjem QT intervala i/ili sa poznatim faktorima rizika za produžavanje QT intervala kao što su:

- srčana bolest, npr. insuficijencija srca, infarkt miokarda

- proaritmijaska stanja, npr. bradikardija (<50 bpm)
- ventrikularni poremećaji ritma u anamnezi
- neodgovarajuća hipokalemija i/ili hipomagnezijemija
- tokom istovremene primene sa agensima za produžavanje QT intervala (videti odeljak 4.5) jer to može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija.

Stepen produžavanja QT intervala može se povećati sa porastom koncentracije leka. Stoga se preporučena doza ne sme prekoračiti (videti takođe odeljke 4.5 i 4.8).

Ako se tokom lečenja hidroksihlorohinom pojave znaci srčane aritmije, lečenje treba prekinuti i treba uraditi EKG.

Hronična kardijalna toksičnost

Kod pacijenata lečenih hidroksihlorohinom prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije koja je rezultirala srčanim zastojem, a u nekim slučajevima i sa smrtnim ishodom (videti odeljke 4.8 i 4.9). Preporučuje se kliničko praćenje znaka i simptoma kardiomiopatije, a ako se razvije kardiomiopatija primenu leka treba prekinuti.

Potrebno je razmotriti hroničnu toksičnost kada su dijagnostikovani poremećaji sprovođenja (blok grane snopa /atrio-ventrikularni srčani blok) kao i biventrikularna hipertrofija (videti odeljak 4.8).

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Tokom lečenja hidroksihlorohinom zabeleženi su slučajevi teških neželjenih reakcija na koži na lekove (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Pacijenti sa ozbiljnim dermatološkim reakcijama mogu da zahtevaju hospitalizaciju, jer ova stanja mogu biti opasna po život i sa smrtnim ishodom. Ako se jave znaci i simptomi koji ukazuju na pojavu ozbiljnih reakcija na koži, primenu hidroksihlorohina treba odmah prekinuti i razmotriti alternativnu terapiju.

Ostale mere opreza

Lek HYPLAXY se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lekove koji mogu izazvati neželjene reakcije oka ili kože.

Oprez je takođe potreban kada se lek koristi:

- kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega i kod onih koji uzimaju lekove za koje se zna da deluju na jetru i bubrege. Treba vršiti procenu nivoa hidroksihlorohina u plazmi kod pacijenata sa ozbiljno ugroženom funkcijom bubrega ili jetre, a dozu treba prilagoditi u skladu sa tim.
- kod pacijenata sa teškim gastrointestinalnim, neurološkim poremećajima ili poremećajima krvi.

Takođe se preporučuje oprez kod pacijenata koji su osetljivi na hinin, koji imaju nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, koji imaju *porphyria cutanea tarda* jer može doći do njenog pogoršanja uz primenu hidroksihlorohina, te kod pacijenata sa psorijazom jer verovatno povećava rizik od nastanka kožnih reakcija.

Mala deca su posebno osetljiva na toksična dejstva 4-aminohinolina, stoga bi pacijente trebalo upozoriti da lek HYPLAXY treba čuvati van domašaja dece.

Ostalo praćenje dugotrajne terapije

Pacijenti koji su na dugotrajnoj terapiji trebali bi periodično da kontrolišu kompletnu krvnu sliku, a primenu hidroksihlorohina treba prekinuti ako se pojave bilo kakve abnormalnosti (videti odeljak 4.8).

Svi pacijenti koji su na dugotrajnoj terapiji trebali bi periodično da obavljaju preglede funkcije skeletnih mišića i refleksa tetiva. Ako se pojavi slabost, treba prestati s primenom leka (videti odeljak 4.8).

Potencijalni karcinogeni rizik

Podaci o karcinogenosti životinja dostupni su samo za jednu vrstu za matični lek hlorohin, i ovo istraživanje je bilo negativno (videti odeljak 5.3). Kod ljudi, nema dovoljno podataka da bi se isključio povećan rizik od kancera kod pacijenata koji se dugotrajno leče.

Suicidno ponašanje i psihijatrijski poremećaji

Suicidno ponašanje i psihijatrijski poremećaji prijavljeni su kod nekih pacijenata lečenih hidroksihlorohinom (videti odeljak 4.8). Psihijatrijske neželjene reakcije obično se javljaju tokom prvog meseca nakon početka terapije hidroksihlorohinom, a prijavljene su i kod pacijenata bez prethodnih psihijatrijskih poremećaja u anamnezi. Potrebno je uputiti pacijente da se odmah obrate lekaru za savet ako se tokom lečenja pojave psihijatrijski simptomi.

Ekstrapiramidalni poremećaji

Pri primeni hidroksihlorohina se mogu pojaviti ekstrapiramidalni poremećaji (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval/sa potencijalom da izazovu srčanu aritmiju: hidroksihlorohin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenta koji primaju lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval, npr. antiaritmike klase IA i III, tricikličke antidepressive, antipsihotike, neke antiinfektive (antibakterijske lekove poput fluorohinolona, npr. moksifloksacin, makrolide, npr. azitromicin, antiretrovirusne lekove kao što je sakvinavir, antimikotike kao što je flukonazol, antiparazitike poput pentamidina) zbog povećanog rizika od ventrikularne aritmije (videti odeljke 4.4, 4.8 i 4.9). Halofantrin se ne sme davati sa hidroksihlorohinom.

Kako hidroksihlorohin može da pojača delovanje hipoglikemijskog lečenja, možda će biti potrebno smanjenje doza insulina ili antidijabetičkih lekova (videti takođe odeljak 4.4 "Hipoglikemija" i odeljak 4.8).

Primena hidroksihlorohina sa antimalaricima za koje je poznato da snižavaju prag konvulzije (npr. meflohin) može povećati rizik od konvulzija (videti odeljak 4.8).

Aktivnost antiepileptičkih lekova može biti oslabljena ako se istovremeno primenjuju sa hidroksihlorohinom.

Istovremenu primenu sa lekovima koji imaju okulotoksični potencijal (videti takođe odeljak 4.4 "Retinopatija") ili hemotoksični potencijal treba izbegavati ako je moguće zbog potencijalnog aditivnog delovanja (videti odeljak 4.8).

Postoji teorijski rizik od inhibicije unutarćelijske aktivnosti α -galaktozidaze kada se hidroksihlorohin daje istovremeno sa agalozidazom.

Na hidroksihlorohin-sulfat se takođe može javiti nekoliko poznatih interakcija hlorohina iako se nisu pojavili posebni izveštaji o tome. To uključuje: pojačavanje njegovog direktnog blokirajućeg delovanja na neuromuskularnom spoju pomoću aminoglikozidnih antibiotika; antagonizam delovanja neostigmina i piridostigmina; smanjenje odgovora antitela na primarnu imunizaciju sa intradermalnim humanom vakcinom protiv besnila proizvedenom na diploidnim ćelijama.

Farmakokinetičke interakcije

Delovanje drugih lekova na hidroksihlorohin:

Antacidi i kaolin

Istovremena primena sa antacidima koji sadrže magnezijum ili sa kaolinom može da dovede do smanjene apsorpcije hlorohina. Prema ekstrapolaciji, hidroksihlorohin bi trebao da se primenjuje u razmaku od najmanje dva sata od primene antacida ili kaolina.

Inhibitori ili induktori CYP

In vitro, hidroksihlorohin se metaboliše uglavnom pomoću CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, bez većeg uključivanja jednog CYP. Istovremena primena cimetidina, inhibitora CYP-pana, rezultirala je dvostrukim povećanjem izloženosti hlorohinu. U nedostatku *in vivo* ispitivanja interakcija, savetuje se oprez (npr. praćenje neželjenih reakcija) kada se istovremeno primenjuju cimetidine ili jaki inhibitori CYP2C8 ili CYP3A4 ili CYP2D6 (kao što su gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itrakonazol, klaritromicin, sok od grejpfruta, fluoksetin, paroksetin, hinidin).

Prijavljen je nedostatak delovanja hidroksihlorohina kada se istovremeno primenjivao rifampicin, snažni induktor CYP2C8 i CYP3A4. Savetuje se oprez (npr. praćenje efikasnosti) kada se istovremeno primenjuju jaki induktori CYP2C8 i/ili CYP3A4 (poput rifampicina, kantariona, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina).

Efekat hidroksihlorohina na druge lekove:

P-glikoproteinski supstrati

Hidroksihlorohin inhibira P-gp *in vitro* u visokim koncentracijama. Stoga postoji mogućnost povećanih koncentracija P-gp supstrata kada se istovremeno daje hidroksihlorohin. Zabeležena je povećana koncentracija digoksina u serumu kada su se istovremeno davali digoksin i hidroksihlorohin. Savetuje se oprez (npr. praćenje neželjenih reakcija ili koncentracije u plazmi prema potrebi) kada se istovremeno primenjuju P-gp supstrati s uskim terapijskim indeksom (poput digoksina, dabigatrana).

Supstrati CYP2D6

Hidroksihlorohin inhibira CYP2D6 *in vitro*. Kod pacijenata koji su primali hidroksihlorohin i jednu dozu metoprolola, CYP2D6 supstrata, C_{max} i PIC metoprolola povećali su se 1,7 puta, što pokazuje da je hidroksihlorohin blagi inhibitor CYP2D6. Savetuje se oprez (npr. praćenje neželjenih reakcija ili koncentracije u plazmi, prema potrebi) kada se istovremeno primenjuju supstrati CYP2D6 sa uskim terapijskim indeksom (poput flekainida, propafenona).

Supstrati CYP3A4

Hidroksihlorohin inhibira CYP3A4 *in vitro*. Pri istovremenoj primeni ciklosporina i hidroksihlorohina zabeležena je povećana koncentracija ciklosporina (supstrat CYP3A4 i p-gp) u plazmi. U nedostatku *in vivo* studija interakcija sa osetljivim supstratima CYP3A4, savetuje se oprez (npr. praćenje neželjenih reakcija) kada se supstrati CYP3A4 (kao što su ciklosporin, statini) primenjuju istovremeno sa hidroksihlorohinom.

Prazikvantel

U studiji interakcije sa jednom dozom, zabeleženo je da hlorohin smanjuje bioraspodivnost prazikvantela. Nije poznato da li postoji sličan efekat kada se istovremeno primenjuju hidroksihlorohin i prazikvantel. Po ekstrapolaciji, zbog sličnosti u strukturi i farmakokinetičkim parametrima između hidroksihlorohina i hlorohina, sličan efekat može se očekivati i za hidroksihlorohin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umerena količina podataka o trudnicama (između 300-1000 prospektivnih trudnoća) iz opservacijskih studija, kao i meta-analiza sa visokom i dugotrajnom izloženosti (uglavnom u indikaciji autoimune bolesti) ne pokazuju statistički značajan povećani rizik od nastanka kongenitalnih malformacija ili fetoneonatalne toksičnosti povezane sa hidroksihlorohinom.

Studije na životinjama sa strukturno srodnim hlorohinom pokazale su reproduktivnu toksičnost pri visokoj izloženosti majke (videti odeljak 5.3). Kod ljudi, hidroksihlorohin prolazi kroz placentu, a koncentracije u krvi fetusa slične su koncentracijama u krvi majke.

Hidroksihlorohin-sulfat ne treba koristiti tokom trudnoće, osim kada su, prema proceni lekara, pojedinačne potencijalne koristi veće od potencijalnih rizika. Ako je lečenje hidroksihlorohinom potrebno tokom trudnoće, treba primeniti najnižu efikasnu dozu.

U slučaju dugotrajnog lečenja tokom trudnoće, za praćenje deteta treba uzeti u obzir sigurnosni profil hidroksihlorohina, a posebno oftalmološke neželjene reakcije.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o efektu hidrosihlorohin-sulfata na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama, hlorohin, supstanca slična hidrosihlorohinu, je pokazao štetne efekte na plodnost muškaraca (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Hidrosihlorohin se izlučuje u majčino mleko (manje od 2% majčine doze nakon korekcije telesne težine). Treba pažljivo razmotriti dugotrajnu upotrebu hidrosihlorohina tokom dojenja zbog spore eliminacije i potencijala za nakupljanje toksične količine kod deteta. Poznato je da su deca izuzetno osetljiva na toksične efekte 4-aminohinolina.

Podaci o bezbednosti dojenog deteta tokom dugotrajnog lečenja hidrosihlorohinom su vrlo ograničeni; lekar koji propisuje lek treba da proceni potencijalne rizike i koristi primene leka tokom dojenja, prema indikacijama i trajanju lečenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom primene ovog leka je prijavljena smanjena akomodacija oka ubrzo nakon početka lečenja, koja može da prouzrokuje zamućenje vida i na to treba upozoriti pacijente ukoliko nameravaju da voze ili da rukuju mašinama. Ukoliko stanje ne prođe bez intervencije, povući će se smanjenjem doze ili ukidanjem terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost javljanja neželjenih dejstava definisana je kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka).

	<i>Veoma često</i>	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>	<i>Veoma retko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>						depresija koštane srži, anemija, aplastična anemija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>						urtikarija, angioedem, bronhospazam
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		anoreksija				hipoglikemija, hidrosihlorohin može pogoršati porfiriju
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		afektivna labilnost	nervoza			psihoza, suicidalno ponašanje, depresija, halucinacije, anksioznost, agitiranost, konfuzija, deluzije, manija i poremećaji spavanja
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		glavobolja	vertoglavica			zabeležene su konvulzije sa ovom grupom lekova.

						Ekstrapiramidalni poremećaji kao što su distonija, diskinezija, tremor (videti odeljak 4.4).
<i>Poremećaji oka</i>		zamućenje vida zbog poremećaja akomodacije koje je dozna zavisno i reverzibilno	retinopatija, sa promenama u pigmentaciji i defektima vidnog polja. U ranom obliku čini se da je reverzibilna nakon prekida primene hidrosihlorohina. Ako se razvije, postoji rizik od progresije čak i nakon prestanka lečenja. Pacijenti sa promenama na retini mogu u početku biti bez simptoma ili mogu imati skotomatozni vid sa paracentralnim, pericentralnim tipovima prstena, temporalnim skotomima i poremećajima u prepoznavanju boja. Zabeležene su promene rožnjače, uključujući edem i zamućenje. Pacijenti su ili bez simptoma ili mogu imati poremećaje kao što su oreoli oko izvora svetlosti, zamućenje vida ili fotofobiju. Poremećaji su prolazni ili reverzibilni nakon prestanka lečenja.			zabeleženi su slučajevi makulopatija i makularne degeneracije koji mogu biti ireverzibilni
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			vertigo, tinitus			gubitak sluha
<i>Kardiološki</i>						Produžetak QT

<i>poremećaji</i>						<p>intervala kod pacijenata sa specifičnim faktorima rizika, što može da dovede do aritmije (<i>torsade de pointes</i>, ventrikularna tahikardija)</p> <p>Kardiomiopatija koja može da rezultira srčanim zastojem, a u nekim slučajevima i smrtnim ishodom (videti odeljke 4.4 i 4.9). Potrebno je razmotriti hroničnu toksičnost kada se pojave poremećaji sprovođenja (blok grane snopa /atrio-ventrikularni srčani blok) kao i biventrikularna hipertrofija.</p> <p>Prestanak uzimanja leka može da dovede do oporavka.</p>
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	bol u stomaku, mučnina	proliv, povraćanje. Ovi simptomi obično nestaju odmah nakon smanjenja doze ili prekida terapije.				
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			abnormalni rezultati testova funkcije jetre			fulminantno otkazivanje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip na koži, pruritus	pigmentacijski poremećaji kože i sluznica, gubitak pigmenta kose, alopecija. Ove neželjene reakcije obično brzo prestaju prestankom terapije.			<p>Multiformni eritem, fotosenzitivnost, eksfolijativni dermatitis, <i>Sweet-ov</i> sindrom i ozbiljne neželjene reakcije na koži (SCAR)</p> <p>uključujući</p>

						<p><i>Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (videti odeljak 4.4). AGEP se mora razlikovati od psorijaze, iako hidroksihlorohin može izazvati psorijazu. Može biti povezana sa groznicom (povišenom telesnom temperaturom) i hiperleukocitozom. Ishod je obično povoljan nakon prestanka uzimanja leka.</i></p>
<p><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></p>			<p>senzorno-motorički poremećaji</p>			<p>miopatija skeletnih mišića ili neuromiopatija koja dovodi do progresivne slabosti i atrofije proksimalne grupe mišića. Nakon prestanka uzimanja leka miopatija može biti reverzibilna, ali oporavak može potrajati više meseci. Primećeno je povezano slabljenje refleksa tetiva i abnormalni prenos nervnih signala.</p>

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje 4-aminohinolinima je posebno opasno kod odojčadi, čak su i 1 do 2 g imala smrtonosan ishod.

Simptomi predoziranja mogu uključivati glavobolju, smetnje vida, kardiovaskularni kolaps, konvulzije, hipokalemiju, poremećaje ritma i sprovođenja, uključujući produžetak QT intervala, *torsade de pointes*, ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju, proširen QRS kompleks, bradiaritmije, nodalni ritam, atrioventrikularni blok, nakon čega sledi iznenadni i potencijalno smrtonosni respiratorni i srčani zastoje. Potrebna je hitna medicinska pomoć, jer se ovi efekti mogu pojaviti ubrzo nakon predoziranja. Potrebna je lavaža želuca, bilo povraćanjem ili ispiranjem želuca. Aktivni ugalj u dozi koja je najmanje pet puta veća od doze predoziranja može inhibirati dalju apsorpciju ako se unese u želudac pomoću sonde, nakon lavaže i u roku od 30 minuta od uzimanja prekomerne doze.

Primenu parenteralnog diazepama treba uzeti u obzir u slučaju predoziranja; jer se pokazao korisnim za eliminaciju kardiotoksičnih efekata hlorohina.

Ukoliko je neophodno treba primeniti respiratornu potporu i terapiju šoka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiprotozoici, antimalarici

ATC šifra: P01BA02

Mehanizam dejstva

Antimalarijska sredstva kao što su hlorohin i hidroksihlorohin imaju nekoliko farmakoloških delovanja koja mogu biti uključena u njihov terapijski efekat u lečenju reumatske bolesti, ali uloga svakog od njih nije poznata. To uključuje interakciju sa sulfidrilnim grupama, interferencu sa enzimskom aktivnošću (uključujući fosfolipazu, NADH - citohrom C reduktazu, holinesterazu, proteaze i hidrolaze), vezivanje DNK, stabilizaciju lizosomalnih membrana, inhibiciju stvaranja prostaglandina, inhibiciju hemotakse i fagocitoze polimorfonuklearnih ćelija, moguće interference sa stvaranjem interleukina 1 iz monocita i inhibiciju oslobađanja neutrofilnog superoksida.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalna koncentracija u plazmi ili krvi se postiže nakon otprilike 3 do 4 sata nakon oralne primene. Srednja apsolutna bioraspoloživost je 79% (SD 12%) u natašte uslovima. Hrana ne menja oralnu bioraspoloživost hidroksihlorohina.

Distribucija

Hidroksihlorohin ima veliki volume distribucije, zbog velikog nakupljanja u tkivu (5500 L kad se procenjuje iz koncentracije u krvi, 44000 L kada se procenjuje iz koncentracije u plazmi), zbog obilnog nakupljanja u tkivima

(poput očiju, bubrega, jetre i pluća) i pokazalo se da se nakuplja u krvnim ćelijama, u odnosu krvi i plazme 7,2. Otprilike 50% hidroksihlorohina se veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Hidroksihlorohin se uglavnom metaboliše u N-desetilhidroksihlorohin i dva druga metabolita zajednička sa hlorohinom, desetilhlorohin i bidesetilchlorohin. *In vitro*, hidroksihlorohin se metaboliše uglavnom pomoću CYP2C8, CYP3A4 i CYP2D6, kao i pomoću FMO-1 i MAO-A, bez većeg uključivanja jednog CYP ili enzima.

Eliminacija

Hidroksihlorohin pokazuje višefazni profil eliminacije s dugim terminalnim poluvremenom u rasponu od 30 do 50 dana. Otprilike 20-25% doze hidroksihlorohina elimiše se nepromijenjeno urinom.

Nakon hronične ponovljene oralne primene 200 mg i 400 mg hidroksihlorohin-sulfata jednom dnevno kod odraslih pacijenata sa lupusom ili reumatoidnim artritismom, prosečne koncentracije u krvi u stanju ravnoteže bile su oko 450-490 nanograma/mL, odnosno 870-970 nanograma/mL.

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

Farmakokinetičke interakcije

Efekat hidroksihlorohina na druge lekove

In vitro, hidroksihlorohin nema potencijal za inhibiciju CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Hidroksihlorohin inhibira CYP2D6 i CYP3A4 *in vitro*. Studija interakcija pokazala je da je hidroksihlorohin blagi inhibitor CYP2D6 (videti odeljak 4.5).

In vitro, hidroksihlorohin nema značajan potencijal za indukciju CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro*, hidroksihlorohin nije značajno inhibirao glavne prenosnike BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3. Hidroksihlorohin je inhibirao P-gp u visokim koncentracijama (videti odeljak 4.5). *In vitro*, hidroksihlorohin ima potencijal za inhibiciju prenosnika OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega značajno promeniti farmakokinetiku hidroksihlorohina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega jer se hidroksihlorohin uglavnom metaboliše i samo 20-25% doze hidroksihlorohina eliminiše se u nepromenjenom obliku urinom. Izloženost hidroksihlorohinu može se povećati do 46% kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenje bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Efekat oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku hidroksihlorohina nije procenjen u specifičnoj farmakokinetičkoj studiji. S obzirom na to da se hidroksihlorohin uglavnom metaboliše, očekuje se povećanje izloženosti hidroksihlorohinu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Starije osobe

Ograničeni podaci dostupni kod starijih pacijenata sa reumatoidnim artritismom upućuju na to da izloženost hidroksihlorohinu ostaje u istom rasponu kao i kod mlađih pacijenata.

Pedijatrija

Farmakokinetika hidroksihlorohina kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Mutagenost i karcinogenost

Na osnovu sprovedenih studija, nije utvrđeno da je hidroksihlorohin genotoksičan. Nisu dostupne relevantne nekliničke studije karcinogenosti hidroksihlorohina.

Reproduktivna toksičnost

Hidroksihlorohin prolazi kroz placentu. U ispitivanjima na miševima i majmunima bez DLP, transplacentarno prenešen hlorohin, supstanca slična hidroksihlorohinu, bio je dokazan akumulacijom u fetalnom tkivu oka i uha. Visoke doze hlorohina primenjene kod majke bile su fetotoksične kod pacova i uzrokovale su anoftalmiju i

mikrooftalmiju. U studijama na pacovima, hlorohin je smanjio izlučivanje testosterona, težinu testisa i epididimisa i uzrokovao stvaranje abnormalne sperme.

Nema prekliničkih podataka o bezbednosti koji bi bili relevantni za lekara koji propisuje ovaj lek, a koji bi se mogli dodati informacijama navedenim u ostalim odeljcima ovog Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

skrob, kukuruzni;
kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat (E341);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
polisorbat 80;
skrob, kukuruzni, osušen;
talk;
magnezijum-stearat.

Film obloga:

hipromeloza;
talk;
titan-dioksid (E171);
makrogol 6000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister, koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (sa po 10 film tableta ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MAKPHARM D.O.O., Beograd - Novi Beograd, Bulevar Milutina Milankovića 1K

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03581-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.02.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.