KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLAQUENİL 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Hidroksiklorokin sülfat 200 mg

Yardımcı madde:
Laktoz monohidrat 35, 25 mg (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz, bikonveks, düzgün yüzeyli, bir yüzü HCQ, diğer yüzü 200 işaretli, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler
PLAQUENİL, romatoid artrit, diskoid ve sistemik lupus eritematozus ve güneş ışığına bağlı oluşan veya güneşle şiddetlenen dermatolojik durumların tedavisi için önerilir.

Pediyatrik popülasyon
Juvenil idiyopatik artrit (diğer tedavilerle kombine halinde), diskoid ve sistemik lupus eritematozus tedavisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
PLAQUENİL oral uygulama içindir.
Her bir doz, yiyecek veya bir bardak süt ile alınmalıdır.

Hidroksiklorokin etkisi kümülatiftir ve terapötik etkinin görülebilmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir. Öte yandan hafif yan etkiler göreceli olarak erken oluşabilir. Romatizmal hastalıklarda 6 aya kadar düzelme olmazsa tedavi kesilmelidir. Işığa duyarlı rahatsızlıklarda, tedavi yalnızca ışığa maruziyetin en yüksek olduğu dönemlerde verilmelidir.

Yetişkinler (yaşlılar dahil)
En düşük etkili doz uygulanmalıdır. Doz 6,5 mg/kg/günü aşmamalıdır (mevcut vücut ağırlığına göre değil, ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır) ve günlük 200 mg veya 400 mg olarak uygulanır. İdeal vücut ağırlığı 62 kg'dan düşük olan yetişkinlerde 400 mg tablet kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Hepatik ya da renal bozukluğu olan ya da bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar yakından izlenmelidir ve gerektiğinde doz azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
En düşük etkili doz uygulanmalı ve doz ideal vücut ağırlığına göre 6,5 mg/kg/günü aşmamalıdır. Dolayısıyla 6 yaşından küçük (200 mg tablet, vücut ağırlığı 35 kg'dan düşük olan çocuklar için uyarlanmamış) ve ideal vücut ağırlığı 31 kg'dan düşük çocuklarda uygun değildir.

Çok zayıf hastalar, ideal vücut ağırlığı kullanıldığında önerilen dozdan (6,5 mg/kg/gün) daha yüksek dozda HCQ alma ve retinal toksisite riski altında olabileceğinden, gerçek vücut ağırlığına göre pozoloji ayarlanmalıdır.

PLAQUENİL tedavisine başlanmadan önce tüm pediyatrik hastaların oftalmolojik muayeneden geçmesi gerekir. Daha sonra göz muayenelerinin en az 12 ayda bir tekrarlanması gerekmektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Özel kullanımı yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar
- 4-aminokinolin bileşiklerine veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Gözde önceden var olan makulopati
- 6 yaşından küçük çocuklarda (200 mg tablet, vücut ağırlığı 35 kg'dan düşük olan çocuklar için uyarlanmamış) ve ideal vücut ağırlığı 31 kg'dan düşük olan çocuklarda (bkz. Bölüm 4.2)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Hepatotoksisite:
PLAQUENİL kullanımı sırasında hepatoselüler hasar, kolestatik karaciğer hasarı, akut hepatit, karışık hepatoselüler/kolestatik karaciğer hasarı ve fulminan karaciğer yetmezliği (ölümcül vakalar dahil) dahil olmak üzere ciddi ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI) vakaları bildirilmiştir. Risk faktörleri arasında önceden var olan karaciğer hastalığı veya üroporfirinojen dekarboksilaz eksikliği ya da eşlik eden hepatotoksik ilaçlar gibi predispozan durumlar yer alabilir. Karaciğer hasarına işaret edebilecek semptomlar bildiren hastalarda hızlı klinik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testlerinin ölçümü yapılmalıdır. Önemli karaciğer fonksiyon anormallikleri olan hastalar için (bkz. Bölüm 4.8), hekimler tedaviye devam etmenin yararlarını/risklerini değerlendirmelidir.

Enfeksiyonların reaktivasyonu:
Diğer immünosupresanlarla birlikte hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda hepatit B virüsü, Varisella zoster virüsü ve tüberküloz reaktivasyonu bildirilmiştir.

Retinopati:
- PLAQUENİL ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Sonrasında en az 12 ayda bir oftalmolojik muayene tekrar edilmelidir.
- Retinal toksisite büyük oranda doza bağlıdır. Retinal hasar riski ideal vücut ağırlığına göre 6,5 mg/kg vücut ağırlığına kadar olan günlük dozlarda düşüktür. Önerilen dozun aşılması retinal toksisite riskini keskin bir biçimde arttırır.

Muayene, görme keskinliği ve renkli görme testi, dikkatli oftalmoskopi, fundoskopi ve kırmızı bir hedef ile merkezi görme alanı testini içermelidir.

Aşağıdaki koşullarda bu muayene daha sık ve hastaya spesifik olarak yapılmalıdır:
- Günlük dozun 6,5 mg/kg üzerinde olması. Bu doz hesaplanırken ideal vücut ağırlığı dikkate alınır. Aksi halde obez hastalarda doz aşımına neden olabilir.
- Renal yetmezlik
- Görme keskinliği 6/8 altında olan kişilerde
- 65 yaş üzeri hastalar
- 200 g üzerinde kümülatif doz
- Hidroksiklorokinin sülfatın, tamoksifen gibi retinal toksisiteyi indüklediği bilinen ilaçlarla eş zamanlı kullanımı

Hastada pigmentli anormallikler, görme alanı bozukluğu veya akomodasyon güçlüğü ile açıklanamayan herhangi bir başka anormallik gelişmesi halinde PLAQUENİL derhal kesilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8). Retinal değişiklikler ve görme bozuklukları tedavi kesildikten sonra bile ilerleyebileceğinden hastalar gözlenmeye devam edilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Hastalara ilacı almayı derhal bırakmaları ve anormal renkli görme de dahil olmak üzere herhangi bir görme bozukluğu görülürse reçeteyi yazan doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir.

Hipoglisemi:
Hidroksiklorokinin antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen/edilmeyen hastalarda yaşamı tehdit edebilen bilinç kaybı dahil olmak üzere şiddetli hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir. Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalar hipoglisemi riski ve ilgili klinik belirti ve semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Hidroksiklorokin tedavisi sırasında hipoglisemi düşündüren klinik semptomları olan hastalarda kan glukoz düzeyi kontrol edilmeli ve gerektiğinde tedavi gözden geçirilmelidir.

QT aralığı uzaması:
Hidroksiklorokinin, belirli risk faktörleri olan hastalarda QTc aralığını uzatma potansiyeli bulunmaktadır.
Hidroksiklorokin doğuştan veya belgelenen kazanılmış QT uzaması bulunan hastalarda ve/veya aşağıda listelenenler gibi QT aralığında uzamaya yönelik bilinen risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:
- Kardiyak hastalık; örneğin kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü
- Proaritmik rahatsızlıklar; örneğin bradikardi (< 50 bpm)
- Ventriküler disritmi öyküsü
- Düzeltilmemiş hipokalemi ve/veya hipomagnezemi
- QT aralığını uzatan ajanlarla eş zamanlı uygulama sırasında, ventriküler aritmi riskinde artışa sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

İlaç konsantrasyonlarındaki artışla beraber, QT uzamasının boyutu artabilir. Bu sebeple, önerilen doz aşılmamalıdır (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Hidroksiklorokin tedavisi sırasında kardiyak aritmi belirtileri oluşursa, tedavi durdurulmalı ve EKG çekilmelidir.

Kronik kardiyak toksisite:
PLAQUENİL ile tedavi edilen hastalarda bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezliğe neden olan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9). Kardiyomiyopati belirti ve bulguları açısından klinik takip ve eğer kardiyomiyopati gelişirse PLAQUENİL tedavisinin kesilmesi önerilir.

Kardiyak iletim bozuklukları (dal bloku / atriyoventriküler kalp bloku) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptanırsa kronik toksisiste düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Myastenia Gravis'in şiddetlenmesi:
Hidroksiklorokin tedavisi alan miyastenik hastalarda miyastenia gravis semptomlarının şiddetlendiği (nefes darlığı, disfaji, diplopi, pitozis vb. dahil olmak üzere jeneralize güçsüzlük) bildirilmiştir. Myastenia Gravis ile ilgili semptomların şiddetlenmesinden şüpheleniliyorsa PLAQEUNİL tedavisi kesilmelidir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar):
PLAQUENİL tedavisi sırasında, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS), akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers ilaç reaksiyonları vakaları (SCAR) bildirilmiştir. Ciddi dermatolojik reaksiyonları olan hastalarda bu durumlar yaşamı tehdit edici ve ölümcül olabileceğinden hastaneye yatış gerekebilir. Şiddetli deri reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, PLAQUENİL hemen kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

İlaca bağlı fosfolipidoz:
PLAQUENİL kullanımı sırasında hidroksiklorokine bağlı fosfolipidoz vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İlaca bağlı fosfolipidoz kardiyak, renal veya kas gibi farklı organ sistemlerinde ortaya çıkabilir. Toksisite açısından izlenmesi tavsiye edilir. İlaca bağlı fosfolipidoz ile ilişkili kardiyak, renal veya kas toksisitesinden şüphelenilirse veya doku biyopsisi ile gösterilirse PLAQUENİL tedavisi kesilmelidir.

Diğer önlemler:
Advers oküler veya deri reaksiyonlarına sebep olabilecek ilaçlar alan hastalarda PLAQUENİL dikkatli kullanılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda kullanımında da dikkatli olunmalıdır:

- Hepatik ya da renal bozukluğu olan hastalar ve bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar. Renal veya hepatik fonksiyonları ciddi risk altında olan hastalarda plazma hidroksiklorokin seviyeleri için bir tahmin yürütülmeli ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Ciddi gastrointestinal, nörolojik ya da hematolojik bozukluğu olan hastalar.
- Ayrıca, kinine duyarlılığı olan, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksiliği olan, hidroksiklorokin ile alevlenebilen porfiria kutena tarda rahatsızlığı olan ve deri reaksiyonları riskini artırabileceği göründüğünden psöriazisi olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Özellikle küçük çocuklar 4-aminokinolinlerin toksik etkilerine çok duyarlıdır. Bu nedenle hastalar, PLAQUENİL'i çocukların ulaşamayacağı yerde saklamaları konusunda uyarılmalıdır.

Uzun süreli tedavilerde diğer izlemler:
Uzun süreli tedavi gören hastalarda, periyodik olarak tam kan sayımı yapılmalı ve anormalliklerin gelişmesi durumunda hidroksiklorokin tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Uzun süreli tedavi gören tüm hastalara iskelet kası fonksiyonu ve tendon refleksleri açısından periyodik muayene yapılmalıdır. Güçsüzlük ortaya çıktığında, hidroksiklorokin tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Potansiyel karsinojenik risk:
Deneysel veriler, gen mutasyonlarına neden olma potansiyeli taşıyan bir risk olduğunu göstermiştir. Hayvan karsinojenisite verileri ana ilaç klorokin ile yalnızca bir tür için mevcuttur ve bu çalışma negatiftir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda, uzun süreli tedavi alan hastalar için kanser riski artışını göz ardı edebilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

İntihar davranışı ve psikiyatrik bozukluklar:
Hidroksiklorokin ile tedavi edilen bazı hastalarda intihar davranışı ve psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Psikiyatrik yan etkiler tipik olarak hidroksiklorokin tedavisinin başlamasından sonraki ilk ay içinde ortaya çıkar ve önceden psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan hastalarda da bildirilmiştir. Hastalara, tedavi sırasında psikiyatrik semptomlar yaşamaları halinde derhal tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Ekstrapiramidal bozukluklar:
PLAQUENİL ile ekstrapiramidal bozukluklar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

PLAQUENİL laktoz içerir.
Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Farmakodinamik etkileşimler:
QT aralığını uzattığı bilenen/ kardiyak aritmiyi indükleme potansiyeline sahip ilaçlar:
Hidroksiklorokin, ventriküler aritmi riskinde artış nedeniyle, Sınıf IA ve Sınıf III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, bazı anti-enfektifler (florokinolonlar gibi antibakteriyeller, örneğin moksifloksasin, makrolidler, azitromisin, sakinavir gibi antiretroviraller, flukonazol gibi antifungaller, pentamidin gibi antiparaziter ilaçlar) gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9). Halofantrin hidroksiklorokin ile birlikte uygulanmamalıdır.

Hidroksiklorokin, amiodaron ve moksifloksasin gibi diğer aritmojenik ilaçlarla birlikte kullanıldığında ventriküler aritmileri indükleme riski artabilir.

Makrolid antibiyotikler:
Klorokin ve hidroksiklorokin, ciddi advers kardiyovasküler olayları (QT uzaması, kardiyak aritmiler ve Torsades de Pointes dahil) tetikleme ve kardiyovasküler mortalite riskini artırma potansiyeli nedeniyle, QT aralığını uzattığı bilinen, bu ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Hidroksiklorokin hipoglisemik tedavinin etkilerini artırabildiğinden, insulin ya da antidiyabetik ilaç dozunun azaltılması gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Hidroksiklorokinin konvülziyon eşiğini düşürdüğü bilinen diğer antimalaryal ilaçlarla (örn. meflokin) birlikte uygulanması konvülziyon riskinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Siklosporin:
Siklosporin ve hidroksiklorokin birlikte uygulandığında plazma siklosporin seviyesinde artış bildirilmiştir.

Tamoksifen:
Tamoksifen ve hidroksiklorokin sülfat gibi retinal toksisiteyi indüklediği bilinen ilaçların birlikte kullanımı önerilmez.

Hidroksiklorokin ile birlikte uygulandığında antiepileptik ilaçların aktiviteleri bozulabilir.

Potansiyel aditif etki nedeniyle, okülotoksik potansiyeli (ayrıca bkz. Bölüm 4.4) veya hemotoksik potansiyeli bulunan ilaçlarla birlikte kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Hidroksiklorokin agalsidaz ile birlikte uygulandığında teorik olarak intrasellüler α-galaktozidaz aktivitesinin inhibisyonu riski vardır.

Hidroksiklorokin sülfat, buna ilişkin raporlar bulunmamakla birlikte, klorokinin bazı bilinen etkileşimleri ile de ilişkilendirilebilir. Bunlar aşağıdakileri içermektedir:
Aminoglikosit antibiyotiklerin nöromüsküler kavşakta doğrudan blokaj etkisinin artması; antimalaryalin plazma konsantrasyonunu artırabilecek simetidin tarafından metabolizmasının inhibisyonu; neostigmin ve piridostigmin etkisini antagonize etme; insan diploid hücre intradermal kuduz aşısı ile primer bağışıklamada antikor yanıtında azalma.

Farmakokinetik etkileşimler:
<u>Diğer tıbbi ürünlerin hidroksiklorokin üzerindeki etkileri</u>
Antasitler ve kaolin:
Magnezyum içeren antasitler veya kaolin ile birlikte uygulanması klorokin emiliminde azalma ile sonuçlanabilir. Buradan çıkarım yapılarak; ekstrapolasyona göre hidroksiklorokin, antasitlerden veya kaolinden en az 4 saat arayla alınmalıdır.

CYP inhibitörleri veya indükleyicileri:
İn vitro, hidroksiklorokin, tek bir CYP'nin önemli bir tutulumu olmadan, esas olarak CYP2C8, CYP3A4 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilir. Bir pan spesifik CYP inhibitörü olan simetidinin eşzamanlı kullanımı, klorokin maruziyetinde 2 kat artışa neden olmuştur. *İn vivo* ilaç etkileşimi çalışmalarının yokluğunda, simetidin veya güçlü CYP2C8 ve/veya CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörleri (gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itrakonazol, klaritromisin, greyfurt suyu, fluoksetin, paroksetin, kinidin) eş zamanlı olarak uygulanır.

Güçlü CYP2C8 ve CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulandığında hidroksiklorokinin etkililiğinin olmadığı bildirilmiştir. Güçlü CYP2C8 ve/veya CYP3A4 indükleyicileri (rifampisin, St John's Wort, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (örneğin etkililiğin izlenmesi).

Hidroksiklorokinin diğer tıbbi ürünler üzerinde etkisi:
<u>P-glikoprotein substratları</u>
Hidroksiklorokin, P-gp'yi *in vitro* olarak yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder. Dolayısıyla, hidroksiklorokin ile birlikte uygulandıklarında P-gp substratlarının konsantrasyonlarında artış potansiyeli bulunmaktadır. Digoksin ve hidroksiklorokin birlikte uygulandığında, digoksin serum seviyelerinde artış bildirilmiştir. Dar terapötik indeksi bulunan P-gp substratları ile

(digoksin, dabigatran gibi) birlikte uygulandığında, dikkatli olunmalıdır (örneğin yan etkilerin izlenmesi veya uygun görüldüğü şekliyle plazma konsantrasyonlarının izlenmesi).

CYP2D6 substratları
Hidroksiklorokin *in vitro* olarak CYP2D6'yı inhibe eder. Hidroksiklorokin ile CYP2D6 probu olan tek doz metoprolol alan hastalarda, metoprololün C_{maks} ve EAA değerleri 1,7 kat artmıştır, bu da hidroksiklorokinin hafif bir CYP2D6 inhibitörü olduğunu gösterir. Dar terapötik indeksi bulunan CYP2D6 substratları ile (flekainid, propafenon gibi) birlikte uygulandığında, dikkatli olunması önerilir (örneğin advers etkilerin izlenmesi veya uygun görüldüğü şekliyle plazma konsantrasyonlarının izlenmesi).

CYP3A4 substratları
Hidroksiklorokin substratları, *in vitro* olarak CYP3A4'ü inhibe eder. Siklosporin ve hidroksiklorokin birlikte uygulandığında, siklosporinin (bir CYP3A4 ve p-gp substratı) plazma seviyesinde artış rapor edilmiştir. Hassas CYP3A4 substratları ile *in vivo* etkileşim çalışmalarının yokluğunda, CYP3A4 substratları (siklosporin, statinler gibi) ile hidroksiklorokinin birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilir (örn. advers etkilerin izlenmesi).

Prazikuantel
Klorokinin prazikuantel biyoyararlanımını azalttığı, bir tek doz etkileşim çalışmasında saptanmıştır. Hidroksiklorokin ile praziquantel birlikte uygulandığında benzer bir etki olup olmadığı bilinmemektedir. Hidroksiklorokin ile klorokinin yapısal ve farmakokinetik benzerliklerine dayanarak hidroksiklorokinle de benzer bir etki gözlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik dönemi
Plasentayı geçebilmesine rağmen, gebelikte hidroksiklorokin kullanımının fetüse zarar verme riskinin düşük olduğu ve konjenital malformasyonlarda önemli bir artış olmadığı düşünülmektedir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında hidroksiklorokinin gebelik sırasında hastalık aktivitesini azalttığına dair kanıtlar bu tedaviye devam etmenin önemini pekiştirmektedir. Gerçekten de, gebeliğin kendisi lupus alevlenmelerine neden olabilir ve bu da hidroksiklorokin ile önlenebilir. Ön çalışmalar, hidroksiklorokinin anti-Ro pozitif olan lupus hastalarında neonatal lupus ve konjenital kalp bloğu riskini azaltabileceğini öne sürmüştür. Antifosfolipid sendromlu hamile hastalar üzerinde yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, hidroksiklorokine maruz kalmanın önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum oranıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur.

Lupus ve anti-fosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalıklar birlikte ele alındığında, fayda dengesi fetüse yönelik potansiyel zarardan daha ağır basmaktadır ve bu nedenle

hidroksiklorokine devam edilmelidir. Diğer hastalıklarda reçeteyi yazan hekim hidroksiklorokin için risk/fayda oranını değerlendirmeli ve buna göre hareket etmelidir.

Laktasyon dönemi
Emzirme sırasındaki güvenliliğe ilişkin veriler sınırlıdır ancak zararlı bir etki gözlenmemiştir. Hidroksiklorokin anne sütüne az miktarda geçer ve bebeklerin maruziyetine ilişkin tahminler yetişkin dozunun < % 1'i ile yaklaşık % 3'ü arasında değişmektedir. Hamilelik sırasında hidroksiklorokine maruz kalan tüm bebekler emzirme sırasında da maruz kalmış olacaktır çünkü hidroksiklorokinin yarı ömrü 40 günden fazladır. Hidroksiklorokin bebek için düşük bir zarar riski taşıyor gibi görünmektedir. Emzirme döneminde hidroksiklorokin tedavisi alıp almama konusunda, emzirmenin çocuk için faydası ve tedavinin kadın için faydası göz önünde bulundurularak dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Hayvan çalışmalarında, hidroksiklorokin ile ilişkili bir madde olan klorokin, erkek fertilitesi üzerinde advers etkiler göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hidroksiklorokinin insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra bulanık görmeye sebep olabilecek görsel akomodasyonunda bozulma bildirilmiştir ve hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır. Durum kendini sınırlamadığı koşulda, dozu azaltmak veya tedaviyi durdurmakla düzelecektir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila ≤ 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila ≤ 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila ≤ 1/1.000); çok seyrek (≤ 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Kemik iliği depresyonu, anemi, aplastik anemi, agranulositoz, lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Anoreksi.
Bilinmiyor: Hipoglisemi. Hidroksiklorokin porfiriyi alevlendirebilir.
Fosfolipidoz*
* Hidroksiklorokine bağlı fosfolipidoz vakaları bildirilmiştir. İlaca bağlı fosfolipidoz kardiyak, renal veya kas gibi farklı organ sistemlerinde toksisiteye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın: Duygusal hareketlilik
Yaygın olmayan: Sinirlilik
Bilinmiyor: Psikoz, intihar davranışı, depresyon, halüsinasyonlar, anksiyete, ajitasyon, konfüzyon, sanrılar, mani ve uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Sersemlik
Bilinmiyor: Bu sınıf ilaçlar ile konvülziyonlar bildirilmiştir.
Distoni, diskinezi, tremor gibi ekstraprimidal bozukluklar (bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları
Yaygın: Akomodasyon bozukluğuna bağlı bulanık görme doza bağlıdır ve geri dönüşlü olabilir.
Yaygın olmayan: Pigmentasyon değişiklikleri ve görme alanı defekti ile birlikte retinopati gelişebilir. İlk evrelerde, hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşlü olabilir. Fakat durumun ilerlemesine izin verilirse, tedavi kesilmesinden sonra da ilerlemeye devam etme riski olabilir.

Retinal değişikliği olan hastalar başlangıçta asemptomatik olabilirler ya da parasantral, perisantral halka tipleri ile skotomatöz görme, temporal skotom ve anormal renkli görme semptomları olabilir.

Ödem ve opasiteyi içeren korneal değişiklikler bildirilmiştir. Asemptomatik olabilirler ya da halo, bulanık görme ya da fotofobi gibi bozukluklara yol açabilirler. Bu etkiler geçici olabilir ya da tedavi kesilince geçebilir.

Bilinmiyor: Makülopati ve maküler dejenerasyon bildirilmiştir ve bunun geri dönüşü olmayabilir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması
Bilinmiyor: İşitme kaybı

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Belirli risk faktörleri bulunan hastalarda, aritmiye neden olabilecek (Torsades de Pointes, ventriküler taşikardi) QT aralığında uzama

Bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezlikle sonuçlanabilecek kardiyomiyopati (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

Kardiyomiyopati iletim bozuklukları (dal bloğu, AV kalp bloğu) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptandığında kronik toksisite düşünülmelidir. Hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi düzelme sağlayabilir.

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Karın ağrısı, bulantı
Yaygın: Diyare, kusma
Bu semptomlar genellikle doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi ardından hemen düzelir.

Hepato-bilier hastalıkları
Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
Bilinmiyor: İlaç kaynaklı karaciğer hasarı (DILI), hepatoselüler hasar, kolestatik karaciğer hasarı, akut hepatit, karışık hepatoselüler/kolestatik karaciğer hasarı ve fulminan karaciğer yetmezliğini içerebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Deri döküntüleri, kaşıntı
Yaygın olmayan: Deri ve mukoz membranlarda renk değişiklikleri, saçlarda beyazlama, alopesi.
Genellikle tedavi kesildiğinde bu etkiler kolayca düzelir.
Bilinmiyor: Eritema multiforme, fotosensitivite, eksfolyatif dermatit, Sweet sendromu ve Stevens-Johnson Sendromu (SJS) dahil ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar), toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS Sendromu), akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (bkz. Bölüm 4.4).

Hidroksiklorokin psöriazis ataklarını tetikleyebilmekle birlikte, AGEP'in psöriazisten ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu vakalarda ateş ve hiperlökositoz görülebilir. Genellikle hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi ardından sonlanım iyidir.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Duyusal motor bozukluklar
Bilinmiyor: Proksimal kas gruplarında ilerleyen güçsüzlük ve atrofiye yol açan iskelet kaslarında miyopati ya da nöromiyopati. Miyopati ilaç kesildikten sonra düzelebilmekle birlikte, düzelmesi aylar sürebilir. Tendon reflekslerinde baskılanma ve anormal sinir iletimi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
4-aminokinolinlerin doz aşımı özellikle yenidoğanlarda tehlikelidir ve 1-2 g'lık küçük dozların bile ölümcül olduğu kanıtlanmıştır.

Doz aşımı semptomları baş ağrısı, görme bozuklukları, kardiyovasküler kollaps, konvülziyonlar, hipokalemi, QT uzaması, Torsades de Pointes, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon, genişliği-artmış QRS kompleksi, bradiaritmiler, nodal ritim atriyoventriküler bloku içeren ritim ve iletim bozuklukları ve ardından ani, potansiyel olarak ölümcül olan solunum ve kalp durmasıdır. Bu etkiler aşırı dozun alınmasından hemen sonra ortaya çıkabildiğinden, acil tıbbi müdahale gereklidir. Kusturma ya da lavaj ile mide boşaltılmalıdır. Emilimi baskılamak için alınan dozun en az beş katı aktif karbon verilmelidir. Bu işlem lavaj sonrası tüp ile mideye bırakılarak ve ilacın alınmasından sonraki 30 dakika içinde yapılmalıdır.

Çalışmalarla klorokin kardiyotoksisitesinin düzeltilmesinde yararlı etkilerini gösterdiğinden parentaral diazepam verilmesi düşünülmelidir.

Gerektiğinde solunum desteği ve şok tedavisi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Aminokinolonlar

ATC kodu: P01BA02

Klorokin ve hidroksiklorokin gibi antimalaryal ajanların romatoid hastalıkların tedavisinde terapötik etkililiğini sağlayan birçok farmakolojik mekanizması olmasına rağmen her birinin rolü bilinmemektedir. Etkilerinin bağlı olduğu mekanizmalar, sülfidril grupları ile etkileşim, enzim aktiviteleri ile etkileşim (fosfolipaz, NADH-sitokrom C redüktaz, kolinesteraz, proteaz ve hidrolaz), DNA bağlama, lizozomal membranların stabilizasyonu, prostaglandin oluşumunun baskılanması, PMNL kemotaksis ve fagositozunun baskılanması, monositlerden interlökin-1 salımının engellenmesi ve nötrofil superoksit salımının baskılanmasını içermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Oral yoldan alındıktan sonra doruk plazma ve kan konsantrasyonlarına yaklaşık 3 ila 4 saatte ulaşılmaktadır. Açlık koşullarında, ortalama mutlak oral biyoyararlanımı % 79'dur (SS % 12). Gıda, hidroksiklorokinin oral biyoyararlanımını değiştirmez.

Dağılım:
Hidroksiklorokin, yaygın doku akümülasyonu (gözler, böbrek, karaciğer ve akciğer gibi) doğrultusunda geniş bir dağılım hacmine sahiptir (kanda 5.500 L, plazmada 44.000 L) ve 7,2'lik kan/plazma oranıyla kan hücrelerinde akümüle olduğu gösterilmiştir. Hidroksiklorokinin yaklaşık % 50'si plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Hidroksiklorokin temel olarak, N-desetilhidroksiklorokin, ve desetilklorokin ve bidesetilklorokin olmak üzere klorokin ile ortak olan diğer iki metabolitine metabolize olur.
Hidroksiklorokin in vitro olarak esas olarak CYP2C8, CYP3A4 ve CYP2D6'nın yanı sıra FMO-1 ve MAO-A tarafından metabolize edilir ve tek bir CYP veya enzimin önemli bir katılımı olmaz.

Eliminasyon:
Hidroksiklorokin, 30 ila 50 gün arasında değişen uzun bir terminal yarılanma ömrü ile, çoklu faz bir eliminasyon profili sergiler. Hidroksiklorokin dozunun yaklaşık % 20-25'i üre içerisinde değişmemiş ilaç halinde elimine olur. Lupus veya romatoid artritli yetişkin hastalara günde bir kez 200 mg ve 400 mg hidroksiklorokin sülfatın kronik tekrarlanan oral uygulamasından sonra, kandaki ortalama kararlı durum konsantrasyonları sırasıyla 450-490 ng/mL ve 870-970 ng/mL civarında olmuştur.

Doğrusal-doğrusal olmayan durum:
Hidroksiklorokinin farmakokinetiği, 200 ila 500 mg/gün terapötik doz aralığında doğrusal görünmektedir.

Farmakokinetik etkileşimler
Hidroksiklorokinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:
Hidroksiklorokinin, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19'u *in vitro* olarak inhibe etme potansiyeli yoktur. Hidroksiklorokin *in vitro* olarak CYP2D6 ve CYP3A4'ü inhibe eder. Bir etkileşim çalışması, hidroksiklorokinin hafif bir CYP2D6 inhibitörü olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Hidroksiklorokinin, CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4'ü *in vitro* olarak indüklemek için önemli bir potansiyeli yoktur. Hidroksiklorokin, ana taşıyıcılar olan BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ve OAT3'ü *in vitro* olarak önemli ölçüde inhibe etmemiştir. Hidroksiklorokin, yüksek konsantrasyonlarda P-gp'yi inhibe etmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Hidroksiklorokinin, OCT1, OCT2, MATE1 ve MATE2-K taşıyıcılarını *in vitro* olarak inhibe etme potansiyeli vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Hidroksiklorokin esas olarak metabolize edildiğinden ve hidroksiklorokin dozunun sadece % 20-25'i değişmemiş ilaç olarak idrarla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroksiklorokinin farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirmesi beklenmemektedir. Orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroksiklorokin maruziyeti % 46'ya kadar artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin, hidroksiklorokin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, spesifik bir farmakokinetik çalışmasında değerlendirilmemiştir. Hidroksiklorokin esas olarak metabolize edildiğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalarda hidroksiklorokin maruziyetinin artması beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Yaşlı hastalar:
Yaşlı romatoid artrit hastalarında mevcut olan sınırlı veriler, hidroksiklorokin maruziyetlerinin genç hastalarda gözlemlenenlerle aynı aralıkta kaldığını göstermektedir.

Pediyatrik hastalar:
18 yaşın altındaki çocuklarda hidroksiklorokinin farmakokinetiği belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Genotoksisite/karsinojenisite:
Yapılan araştırmalara göre hidroksiklorokin genotoksik bulunmamıştır. Hidroksiklorokin ile ilgili klinik olmayan karsinojenisite çalışmaları mevcut değildir.

Üreme ve gelişimsel toksisite:
Hidroksiklorokin plasentayı geçer. Farelerde ve maymunlarda gerçekleştirilen non-GLP çalışmalarında, hidroksiklorokin ile ilişkili bir madde olan klorokinin, adrenal corteks akümülasyonu, fötal göz ve kulak dokusunda akümülasyonu ile transplasental transferi gösterilmiştir. Klorokinin yüksek maternal dozları fototoksik olmuştur ve anoftalmi ve mikrooftalmiye sebep olmuştur. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, klorokin testosteron salgılanmasını, testis ve epididim ağırlığını azaltmış ve anormal sperm üretimine neden olmuştur.

Reçete eden hekime yönelik olarak, bu "Kısa Ürün Bilgisi"ne dahil edilen bilgiler dışında, ilgili bir klinik öncesi güvenlilik verisi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Povidon
Mısır nişastası

Magnezyum stearat
Opadry OY-L-28900 (Hipromelloz, makrogol 4000, titanyum dioksit (E171), laktoz monohidrat)

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
30 tabletlik PVC/Al blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/840

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ