

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, bikonveks, düzgün yüzeyli, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Romatoid artrit
- Diskoid ve sistemik lupus eritematozus
- Juvenil kronik artrit
- Işığa duyarlı deri erupsiyonları
- Malarya
 - o Plasmodium vivax, P. ovale ve P. malariae ve P. falciparum duyarlı suşlarının neden olduğu malaryanın profilaksisi ve akut ataklarının tedavisi
 - o P. Falciparum'un duyarlı suşlarının neden olduğu malaryanın radikal tedavisi

4.1 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yemeklerle veya bir bardak süt ile ağızdan alınmalıdır.

Romatizmal hastalıklar: Hidroksiklorokin etkisi kümülatiftir ve terapötik etkinin görülebilmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir. Öte yandan hafif yan etkiler göreceli olarak erken oluşabilir. Eğer 6 ay içinde belirgin iyileşme gözlenmezse ilaç kesilmelidir.

Romatoid artirit:

Yetişkinlerde:

Günde 1-2 tablet (200-400 mg) kullanılır.

Diskoid ve Sistemik Lupus Eritematozus:

Günde 1-2 tablet (200-400 mg) kullanılır.

Juvenil kronik artrit:

Vücut ağırlığına göre ve kilogramı başına maksimum 6.5 mg (maksimum 400 mg) olarak kullanılır.

Işığa duyarlı deri erupsiyonları:

Bölünmüş iki doz halinde günde toplam 400 mg (2 tablet) kullanılır. İlaç uygulaması güneşe en fazla maruz kalınan dönemle sınırlı olmalıdır.

Malarya

Profilaksi:

Yetişkinlerde: Haftada bir kez 400 mg- dozda 7 günlük aralıklarla uygulanır.

Vücut ağırlığı 30 kg üzerinde olan çocuklarda: Doz haftada bir kez 7 günlük aralıklarla vücut ağırlığına göre ve kilogramı başına 6.5 mg (maksimum 400 mg) olarak kullanılır. Vücut ağırlığı ne olursa olsun maksimum yetişkin dozu aşılmamalıdır.

Mümkünse profilaksiye maruz kalmadan iki hafta önce başlanmalıdır. Profilaksiye endemik bölgeden ayrılmayı takiben sekiz hafta süre ile devam edilmelidir.

Akut atakların tedavisi

Yetişkinlerde: 800 mg ilk doz ile başlanır ve 6-8 saat sonra 400 mg ve sonraki 2 gün 400 mg/gün doz kullanılır (toplam 2 g). Alternatif olarak 800 mg'lık tek dozda uygulanabilir.

Vücut ağırlığı 30 kg üzerinde olan çocuklarda: toplam 32 mg/kg (toplamda 2 g'ı aşmayacak şekilde) üçgün süre ile aşağıdaki şekilde vücut ağırlığına göre uygulanır:

İlk Doz: 12.9 mg/kg (fakat 800 mg dozunu aşmayacak şekilde) diğer dozlar 6.5 mg/kg (fakat 400 mg dozunu aşmayacak şekilde) uygulanır:

İkinci. Doz: ilk dozdan 6 saat sonra, üçüncü doz: İlk dozdan 24 saat sonra ve dördüncü doz: İlk dozdan 48 saat sonra uygulanır.

Uygulama şekli:

Oral uygulanır. Yiyecek veya bir bardak süt ile alınmalıdır.

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:

6 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- 4-aminokinolin bileşiklerine veya formülasyonda yer alan diğer maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Gözde makulopati
- 6 yaşından küçük çocuklar (200 mg tabletler 35 kg'dan düşük ağırlıktaki çocuklarda kullanılmaz)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

- Uzun süreli tedaviye başlamadan önce her iki gözde görme keskinliği, merkezi görme alanı ve renkli görme açısından oftalmoskop ve fundoskopi ile dikkatli biçimde muayene edilmelidir. Daha sonra muayene en az yılda bir kez tekrarlanmalıdır.
- Retinal toksisite büyük ölçüde doza bağlıdır. 6,5 mg/kg günlük doz ile retinal hasar riski düşüktür. Önerilen günlük dozun üzerine çıkılması retinal toksisite riskini belirgin olarak artırmaktadır.

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
- 200 g üzerinde kümülatif doz
- yaşlılar
- görme keskinliği sorunu olan kişilerde.

Herhangi bir görme bozukluğu ortaya çıkarsa (görme keskinliği, renkli görme) ilaç hemen kesilmelidir ve hasta olası ilerlemeler için yakından izlenmelidir. Retinal değişiklikler (ve görme bozuklukları) tedavi kesildikten sonra da ilerlemeye devam edebilir.

Hidroksiklorokin antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen/edilmeyen hastalarda yaşamı tehdit edebilen bilinç kaybı dahil olmak üzere şiddetli hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8). 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.

İntihar davranışı, hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak bildirilmiştir.

- Plaquenil ile tedavi edilen hastalarda bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezliğe neden olan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir (bakınız 4.8 İstenmeyen etkiler ve 4.9 Doz aşımı ve tedavisi). Kardiyomiyopati belirti ve bulguları açısından klinik takip ve eğer kardiyomiyopati gelişirse Plaquenil tedavisinin kesilmesi önerilir. Kardiyak iletim bozuklukları (dal bloku / atriyoventriküler kalp bloku) veya biventriküler hipertrofi saptanırsa kronik toksisite düşünülmelidir (bakınız 4.8 İstenmeyen etkiler)
- Hepatik ya da renal bozukluğu olan ya da bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar yakından izlenmelidir ve gerektiğinde doz azaltılmalıdır.
- Gastrointestinal, nörolojik ya da hematolojik bozukluğu, kinine duyarlılığı, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, porfirisi ve psöriazisi olan hastalar da yakından izlenmelidir.
- Uzun süreli tedavi gören hastalara periyodik tam kan sayımı yapılmalıdır ve anormallik geliştiğinde hidroksiklorokin tedavisi kesilmelidir.
- Özellikle küçük çocuklar 4-aminokinolinlerin toksik etkilerine çok duyarlıdır. Bu nedenle hastalar, hidroksiklorokini çocukların ulaşamayacağı yerde saklamaları konusunda uyarılmalıdır.
- Uzun süreli tedavi gören tüm hastalara iskelet kası ve tendon refleksleri açısından periyodik muayene yapılmalıdır. Güçsüzlük ortaya çıktığında, ilaç kesilmelidir.

Malarya: Hidroksiklorokin *P. falciparumun*'un klorokinine dirençli suşlarına ve *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae*'nin eritrosit dışındaki formlarına karşı etkili değildir, bu nedenle profilaktik olarak uygulandığında bu organizmalara karşı enfeksiyonu ve bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tekrarlamasını önlemeyecektir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Hidroksiklorokin ile eşzamanlı olarak digoksin kullanıldığında, serum digoksin düzeyleri artabilir; eş zamanlı tedavi gören hastalarda digoksin düzeyleri yakından izlenmelidir.

- Hidroksiklorokin hipoglisemik tedavinin etkilerini artırabildiğinden, insulin ya da antidiyabetik ilaç dozunun azaltılması gerekebilir.
- Halofantrin QT aralığını uzatır ve hidroksiklorokin gibi kardiyak aritmi indükleyebilme potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır. Ayrıca hidroksiklorokin, amiodaron ve moksifloksasin gibi diğer antiaritmogenik ilaçlarla eş zamanlı kullanılırsa ventriküler aritmi indükleme riskinde artış olabilir.
- Hidroksiklorokin ve siklosporin eşzamanlı uygulandığında plazma siklosporin düzeyinin arttığı bildirilmiştir.
- Hidroksiklorokin konvülsiyon eşiğini düşürebilir. Hidroksiklorokin diğer antimalaryal ilaçlarla (örn. meflokin) birlikte uygulanmasının konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinmektedir.
- Ayrıca hidroksiklorokin ile birlikte uygulandığında antiepileptik ilaçların aktiviteleri bozulabilir.
- Klorokin praziquantel biyoyararlanımını azalttığı, bir tek doz etkileşim çalışmasında saptanmıştır. Hidroksiklorokin ile praziquantel birlikte uygulandığında benzer bir etki olup olmadığı bilinmemektedir. Hidroksiklorokin ile klorokin yapısal ve farmakokinetik benzerliklerine dayanarak hidroksiklorokinle de benzer bir etki gözlenebilir.
- Hidroksiklorokin agalsidaz ile birlikte uygulandığında teorik olarak intrasellüler α -galaktozidaz aktivitesinin inhibisyonu riski vardır

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Gebelik durumunda hidroksiklorokin ancak hekim tarafından yararları risklerinden fazla olarak değerlendirilirse kullanılmalıdır. Aksi takdirde gebelikte hidroksiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hidroksiklorokin gebelikte kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hidroksiklorokin plasentadan geçer. Gebelikte hidroksiklorokin kullanımına ilişkin veri sınırlıdır. Terapötik dozlarda 4-aminokinolinlerin ototoksikite (işitsel ve vestibular toksisite, konjenital sağırılık), retinal hemoraji, anormal retinal pigmentasyonu içeren merkezi sinir sistemi hasarına yol açtığı belirtilmelidir. Hidroksiklorokin gebelikte yalnızca potansiyel yararı zararından fazla olduğu düşünüldüğünde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında hidroksiklorokin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Çünkü az miktarda anne sütüne geçtiği gösterilmiştir ve yenidoğanların 4-aminokinolinlerin toksik etkilerine çok duyarlı olduğu bilinmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Geçerli değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hidroksiklorokin akomodasyonu bozabildiği ve bulanık görmeye neden olduğu için hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır. Durum kendini sınırlamadığı koşulda, geçici olarak dozun azaltılması gerekebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

• Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmeyen: Kemik iliği depresyonu anemi, aplastik anemi, agranulositoz, beyaz kan hücrelerinde azalma ve trombositopeni

• Başımsızlık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Ürtiker, anjiyoödem ve bronkospazm

• Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi.

Bilinmeyen: Hipoglisemi

Hidroksiklorokin porfiriye alevlendirebilir.

• Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: duygusal hareketlilik,

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Bilinmeyen: psikoz, intihara eğilim

• Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik

Bilinmeyen konvülsiyonlar

• Göz hastalıkları:

Yaygın: Akomodasyon bozukluğuna bağlı bulanık görme doza bağlıdır ve geri dönüşlü olabilir.

Yaygın olmayan: Pigmentasyon ve görme alanı defekti ile birlikte retinopati. İlk evrelerde hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. 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, temporal skotomlara 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.

Bilinmeyen: Makulopati ve maküler dejenerasyon bildirilmiştir ve bunun geri dönüşü olmayabilir.

- **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması,
Bilinmeyen: işitme kaybı.

- **Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmeyen: Bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezlikle sonuçlanabilecek kardiyomiyopati (bakınız Bölüm 4.4 ve 4.9)

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

- **Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın: diyare, kusma.

Bu semptomlar genellikle doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi ardından hemen düzelir.

- **Hepatobiliyer hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Bilinmeyen: fulminan hepatik yetmezlik

- **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.

Bilinmeyen: Eritema multiformeyi de içeren büllöz erupsiyon Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS Sendromu), fotosensitivite, ekfoliyatif dermatit.

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozun (AGEP)

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

- **Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: duyuşal motor bozukluklar

Bilinmeyen:

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 ölümcül olabilir. Doz aşımı semptomları baş ağrısı, görme bozuklukları, kardiyovasküler kollaps, konvülsiyonlar, hipokalemi, QT uzaması, torsade de pointe, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu 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 kardiyotoksitesinin düzeltilmesinde yararlı etkilerini gösterdiğinden parenteral 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 herbirinin 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

Emilim

Oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal sistemde hızla ve tamamına yakını emilir.

Dağılım

Sağlıklı gönüllülerde 400 mg alındıktan sonra elde edilen doruk plazma konsantrasyonu ortalaması 105 ng/ml, ve doruk plazma konsantrasyonuna ortalama 1.83 saatte ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon:

Alkilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize olur.

Eliminasyon:

Esas olarak renal yol ile atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Povidon

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Opadry OY-L-28900 (Hipromelloz, makrogol 4000, titanyum dioksit, 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. No:193 Levent

34394 Şişli-İstanbul

Tel: 0 212 339 10 00

Faks: 0 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/840

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

04.12.2014