



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЛАКВЕНИЛ® PLAQUENIL®

Торговое название препарата: Плаквенил® (Plaquenil®)

Действующее вещество (МНН): гидроксихлорохин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

В одной таблетке содержится:

активное вещество: гидроксихлорохина сульфат – 200 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон (К25), крахмал кукурузный, магния стеарат, Опадрай ОУ-L-28900 (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол-4000, лактозы моногидрат, вода очищенная).

Описание: круглые двоявыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой “НСQ” на одной из сторон и “200” на другой стороне.

Фармакологическая группа: противомаларийное средство.

Код АТХ: P01BA02.

Фармакологические свойства

Плаквенил® обладает противомаларийными свойствами, а также оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при хронической дискоидной или системной красной волчанке (СКВ) и остром и хроническом ревматоидном артрите (РА). Механизм его действия при малярии, красной волчанке и ревматоидном артрите до конца не известен.

Гидроксихлорохин обладает свойствами умеренного иммуносупрессора, подавляя синтез ревматоидного фактора и компонентов реакции острой фазы. Он также накапливается в лейкоцитах, стабилизируя лизосомальные мембраны, и подавляет активность многих ферментов, в том числе коллагеназы и протеаз, которые вызывают распад хряща.

Эффективность при СКВ и РА связывается со следующими противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами гидроксихлорохина:

- повышение внутриклеточного рН приводит к замедлению антигенного ответа и уменьшает связывание пептидов рецепторов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Меньшее количество рецепторов антиген-ГКГ достигает поверхности клетки, что приводит к снижению аутоиммунного ответа;
- снижение активности фосфолипазы А2 при высоких концентрациях, лизосомальных ферментов;
- снижение концентраций цитокинов IL-1 и IL-6, ведущее к уменьшению клинических и лабораторных показателей аутоиммунного ответа. Так как отсутствует нарушение синтеза интерферона гамма, эти эффекты могут быть связаны с селективным воздействием на цитокины;
- ингибирование пре- и/или пост- транскрипции ДНК и РНК.

Препарат, активно подавляет незрелые эритроцитарные формы, а также гаметы *P. vivax* и *P. malariae*, которые исчезают из крови почти одновременно с незрелыми формами. Плаквенил® не действует на гаметы *P. falciparum*. Плаквенил® не эффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *P. falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм *P. vivax*, *P. malariae* и *P. ovale* и поэтому не может предупредить

заражение этими микроорганизмами при его назначении в профилактических целях, а также не может предотвратить рецидива заболевания, вызванного этими возбудителями.

Фармакокинетика

После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается. У здоровых добровольцев после однократной дозы 400 мг максимальная плазменная концентрация гидроксихлорохина достигалась через 1,83 часа и колебалась от 53 до 208 нг/мл. Связь с белками плазмы – 45%. Среднее значение периода полувыведения из плазмы варьирует в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата следующим образом: 5,9 часов (от достижения максимальной плазменной концентрации (C_{max}) до 10 часов) 26,1 часа (от 10 до 48 часов) и 299 часов (от 48 до 504 часов). В печени он частично превращается в активные этилированные метаболиты. Неизмененный препарат и его метаболиты хорошо распределяется в организме. Объем распределения составляет 5-10 л/кг. Препарат накапливается в тканях с высоким уровнем обмена (в печени, почках, легких, селезенке – в этих органах концентрация превышает плазменную в 200-700 раз; ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах), а также в сетчатке глаза и тканях, богатых меланином. Гидроксихлорохин и его метаболиты выводятся в основном с мочой и в меньшей степени с желчью. Выделение препарата медленное, терминальный период полувыведения составляет около 50 дней (из цельной крови) и 32 дня (из плазмы).

За 24 часа с мочой выводится 3% от введенной дозы препарата.

Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке.

Показания к применению

- Ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; красная волчанка (системная и дискоидная).
- Малярия (за исключением хлорохин-резистентных штаммов *P. falciparum*):
 - для профилактики и лечения острых приступов малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, а также чувствительными штаммами *P. falciparum*;
 - для радикального лечения малярии, вызванной чувствительными штаммами *P. falciparum*.

Способ применения и дозы

ПРИМЕЧАНИЕ: Все дозы приведены для гидроксихлорохина сульфата, и не эквивалентны дозам для основания!

Препарат принимается только внутрь. Каждую дозу необходимо принимать во время еды или запивать стаканом молока.

Лечение РА

Гидроксихлорохин обладает кумулятивной активностью. Для проявления его терапевтического действия необходимо несколько недель приема препарата, в то время как побочные эффекты могут проявляться относительно рано. Необходимый терапевтический эффект развивается после нескольких месяцев приема препарата. В случае отсутствия объективного улучшения в состоянии больного в течение 6 месяцев приема гидроксихлорохина, применение препарата следует прекратить.

Взрослые (включая лиц пожилого возраста)

Следует принимать минимальные эффективные дозы. Они не должны превышать 6,5 мг/кг массы тела/сутки (рассчитывается по «идеальной» массе тела, а не по реальной массе тела) и могут составлять или 200, или 400 мг в сутки.

У пациентов, способных принимать 400 мг ежедневно

Первоначально по 400 мг ежедневно, разделенные на несколько приемов. При достижении очевидного улучшения состояния доза может быть снижена до 200 мг. При уменьшении эффекта поддерживающая доза может быть увеличена до 400 мг.

Дети

Следует использовать минимальную эффективную дозу. Доза не должна превышать 6,5 мг/кг массы тела (исходя из «идеальной» массы тела). Поэтому таблетки 200 мг не подходят для детей с массой тела менее 31 кг.

Использование препарата Плаквенил® для комбинированной терапии РА

Плаквенил® может безопасно использоваться в комбинации с глюкокортикостероидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом и другими терапевтическими средствами второго ряда. После нескольких недель применения препарата Плаквенил® дозы глюкокортикостероидов и салицилатов могут быть уменьшены или может быть прекращен прием этих препаратов. Дозы глюкокортикостероидов должны снижаться постепенно каждые 4-5 дней: доза кортизона – не более чем на 5-15 мг, доза гидрокортизона – не более чем на 5-10 мг, доза преднизолона и преднизона – не более чем на 1-2,5 мг, доза метилпреднизолона и триамцинолона – не более чем на 1-2 мг и дексаметазона – не более чем на 0,25-0,5 мг.

Лечение СКВ

Первоначальная средняя доза у взрослых составляет 400 мг 1 или 2 раза в сутки. Она должна назначаться в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от реакции пациента. Для продолжительной поддерживающей терапии, достаточно применение препарата в меньшей дозе от 200 до 400 мг.

Лечение малярии

Профилактика острых приступов малярии, вызванных P. malariae, и чувствительными штаммами P. falciparum

Для взрослых - 400 мг еженедельно в один и тот же день недели.

Для детей еженедельная доза составляет 6,5 мг/кг массы тела (для расчета берется «идеальная» масса тела), однако, вне зависимости от массы тела она не должна превышать дозу для взрослых.

Если условия позволяют, то профилактическую терапию следует начинать за 2 недели до въезда в эндемичную зону. Если это невозможно, то можно назначить начальную двойную (нагрузочную) дозу: взрослым - 800 мг, детям - 12,9 мг/кг «идеальной» массы тела (но не более 800 мг), разделенную на два приема с 6-часовым интервалом. Профилактическое лечение следует продолжать в течение 8 недель после выезда из эндемичной зоны.

Лечение острых приступов малярии

Для взрослых за начальной дозой 800 мг следует доза 400 мг через шесть или восемь часов, а затем по 400 мг в два последующих дня (в общей сложности 2 г гидроксихлорохина сульфата).

Альтернативный способ лечения: была доказана также эффективность однократного приема 800 мг.

Дозы для взрослых могут быть также рассчитаны по «идеальной» массе тела, аналогично расчету доз у детей (см. ниже).

Для детей суммарная доза 32 мг/кг «идеальной» массы тела (но не выше 2 г) назначается в течение трех дней следующим образом:

первая доза: 12,9 мг/кг массы тела (однократный прием не более 800 мг);

вторая доза: 6,5 мг/кг массы тела (не более 400 мг) через 6 часов после первой;

третья доза: 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 18 часов после второй дозы;

четвертая доза: 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 24 часа после третьей дозы.

Радикальное лечение малярии, вызванной P. malariae и P. vivax

Для радикального лечения малярии, вызванной P. malariae и P. vivax, необходим одновременный прием производных 8-аминохинолона.

Побочные действия*- Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Угнетение костномозгового кроветворения, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения и тромбоцитопения.

- Нарушения со стороны иммунной системы

Крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.

- Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Анорекия, возможность обострения псориаза.

- Нарушения психики

Нервозность, эмоциональная лабильность, психозы, суицидальное поведение.

- Нарушения со стороны нервной системы

Головокружение, головная боль, судороги, атаксия.

- Нарушения со стороны органа зрения

Может развиваться ретинопатия с изменениями пигментации и дефектами в полях зрения. В ранней форме эти явления обычно обратимы после прекращения приема гидроксихлорохина. Если состояние остается недиагностированным, и поражения сетчатки продолжают развиваться дальше, то может возникнуть риск их прогрессирования даже после отмены препарата. Сообщалось о случаях макулопатий и макулярной дегенерации, которые могут быть необратимыми.

Изменения сетчатки сначала могут быть бессимптомными, или проявляться скотомами парацентрального или периферического типов, переходящими скотомами и нарушениями цветового зрения.

Возможны изменения роговицы, включая отек и помутнение. Они могут быть бессимптомными или вызывать такие нарушения зрения, как появление ореолов, нечеткость зрения или фотофобия. При прекращении лечения эти изменения могут подвергнуться обратному развитию. Также могут возникать нарушения зрения, связанные с нарушениями аккомодации, являющиеся дозозависимыми и обратимыми.

- Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Вертиго, шум в ушах, потеря слуха.

- Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Кардиомиопатия.

Хроническая кардиальная токсичность может быть заподозрена при обнаружении нарушений проводимости (блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости), а также гипертрофии обоих желудочков. При отмене препарата возможно обратное развитие этих изменений.

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота, диарея, боли в животе и рвота. Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или отмены препарата.

- Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Повышение активности «печеночных» трансаминаз; печеночная недостаточность, в том числе в нескольких случаях имела место внезапно развившаяся печеночная недостаточность.

- Нарушения со стороны кожных покровов

Наблюдались кожные высыпания; также сообщалось о развитии зуда, изменений пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивании волос и алопеции. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения. Сообщалось о развитии буллезной сыпи, включая очень редкие случаи мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, фоточувствительности и эксфолиативного дерматита.

Очень редкие случаи острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) необходимо отличать от псориаза, хотя гидроксихлорохин может провоцировать

обострение псориаза. ОГЭП может сопровождаться повышением температуры и гиперлейкоцитозом. После отмены препарата исход обычно благоприятный.

- *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных мышечных групп.

Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но для полного восстановления может потребоваться несколько месяцев.

Одновременно могут наблюдаться слабые сенсорные изменения, подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидроксихлорохину, производным 4-аминохинолина и любому другому компоненту препарата.

- Ретинопатия, в том числе макулопатия в анамнезе.

- Детский возраст при необходимости длительной терапии (у детей имеется повышенный риск развития токсических эффектов).

- Детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 35 кг).

- Беременность (см. раздел «Беременность и лактация»).

- Наследственная непереносимость лактозы (недостаточность лактазы), галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за присутствия в составе препарата лактозы).

С осторожностью

- При зрительных расстройствах (снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения, сужение полей зрения), одновременном приеме препаратов, способных вызывать неблагоприятные офтальмологические реакции (опасность прогрессирования ретинопатии и зрительных расстройств).

- При гематологических заболеваниях (в том числе и в анамнезе).

- При тяжелых неврологических заболеваниях, психозах (в том числе и в анамнезе).

- При поздней кожной порфирии (риск обострения), псориазе (риск усиления кожных проявлений заболевания), одновременном приеме препаратов, способных вызывать кожные реакции.

- При почечной недостаточности и/или печеночной недостаточности, гепатите, одновременном приеме препаратов, способных неблагоприятно влиять на функцию печени и/или почек (при тяжелых нарушениях функции почек или печени доза должна подбираться под контролем плазменных концентраций гидроксихлорохина).

- При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

- При тяжелых желудочно-кишечных заболеваниях.

- При гиперчувствительности к хинину (возможность перекрестных аллергических реакций)

Лекарственные взаимодействия

С дигоксином

Сообщалось о том, что гидроксихлорохин способен увеличивать плазменные концентрации дигоксина, поэтому, во избежание развития гликозидной интоксикации при одновременном приеме этих препаратов, необходимо снижать дозу дигоксина под контролем плазменных концентраций дигоксина.

С препаратами, используемыми для лечения сахарного диабета

Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств, может потребоваться уменьшение доз этих гипогликемических препаратов при начале приема гидроксихлорохина.

С антацидами

Антациды могут уменьшать абсорбцию гидроксихлорохина. Поэтому при одновременном применении антацидов и гидроксихлорохина интервал между их приемом должен составлять не менее 4 часов.

У гидроксихлорохина также нельзя исключить перечисленных ниже взаимодействий с другими лекарственными средствами, которые были описаны для хлорохина, но пока не наблюдались при приеме гидроксихлорохина.

С аминогликозидами

Потенцирование их прямого блокирующего действия на нервно-мышечную передачу.

С циметидином

Циметидин подавляет метаболизм антималярийных препаратов, что может привести к повышению их плазменных концентраций и увеличить риск развития их побочных эффектов, особенно токсических.

С неостигмином и пиридостигмином

Антагонизм действия.

С любой интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства

Уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства.

Особые указания*Общие*

Токсическое воздействие на сетчатку является в значительной степени дозозависимым. Частота возникновения ретинопатии при применении доз до 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела является небольшой. Превышение рекомендованной суточной дозы резко увеличивает риск развития ретинопатии.

Перед началом длительного курса лечения препаратом следует провести тщательное обследование обоих глаз. Обследование должно включать определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценку цветового зрения и полей зрения. Во время терапии такое обследование должно проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев.

Обследование должно быть более частым, в следующих ситуациях:

- при суточной дозе, превышающей 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела (у тучных пациентов использование абсолютной массы тела для расчета дозы может привести к передозировке);
- при почечной недостаточности;
- при суммарной дозе свыше 200 г;
- у лиц пожилого возраста;
- при сниженной остроте зрения.

При возникновении любых зрительных расстройств (снижение остроты зрения, изменение цветового зрения) препарат следует немедленно отменить и вести тщательное наблюдение за состоянием зрения пациента, так как изменения сетчатки (и зрительные расстройства) могут прогрессировать даже после отмены препарата (см. раздел «Побочные действия»).

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении гидроксихлорохина у пациентов с заболеваниями печени и почек, у которых может потребоваться снижение доз препарата, а также у пациентов, принимающие лекарственные препараты, способные оказывать неблагоприятное воздействие на эти органы.

У пациентов, длительно принимающих препарат, периодически следует проводить полный анализ крови (при возникновении гематологических нарушений гидроксихлорохин должен быть отменен).

Дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов, поэтому следует тщательно следить за тем, чтобы гидроксихлорохин хранился в местах, недоступных для детей.

Все пациенты, длительно принимающие препарат, должны периодически обследоваться у невропатолога в отношении функций скелетных мышц и выраженности сухожильных рефлексов. При возникновении слабости в мышцах, препарат следует отменить.

В очень редких случаях сообщалось о суицидальном поведении у пациентов, принимавших гидроксихлорохин.

При малярии

Плаквенил® неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *P. falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм *P. vivax*, *P. malariae* и *P. ovale* и поэтому не может предупредить заражение этими микроорганизмами при его применении с целью профилактики острых приступов малярии, а также не может предотвратить рецидива заболевания, вызванного этими возбудителями.

Беременность и лактация

Гидроксихлорохин проникает через плаценту. В отношении его применения во время беременности данные ограничены. Следует отметить, что 4-аминохинолины в терапевтических дозах могут вызывать внутриутробные повреждения центральной нервной системы, в том числе слухового нерва (нарушения со стороны слуха и вестибулярного аппарата, врожденная глухота), кровоизлияния в сетчатку глаза и аномальную пигментацию сетчатки. Поэтому следует избегать применения гидроксихлорохина при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Следует тщательно взвешивать необходимость применения препарата во время кормления грудью, так как показано, что он в небольших количествах выделяется в материнское молоко, а маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, связанные с повышенной опасностью

Больные должны соблюдать осторожность при вождении транспорта или выполнении работ, требующих повышенного внимания, так как гидроксихлорохин может нарушать аккомодацию и нарушать четкость видения. Если это состояние не проходит само по себе, доза может быть временно снижена.

Препарат не следует применять после истечения срока годности и следует хранить в недоступном для детей месте.

Передозировка

Симптомы

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

Симптомы передозировки включают головную боль, нарушения зрения, коллапс, судороги, гипокалиемию, нарушения ритма и проводимости, включая удлинение интервала QT, «пируэтную» тахикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, с последующей внезапной потенциально фатальной остановкой сердца и дыхания. При передозировке пациенту требуется неотложное медицинское наблюдение, так как эти осложнения могут возникнуть через очень короткое время после передозировки.

Лечение

Должно быть немедленно проведено искусственное вызывание рвоты или промывание желудка через зонд. Замедлить абсорбцию может активированный уголь в дозе, как минимум в 5 раз превышающей принятую дозу препарата. Целесообразно парентеральное введение диазепама (описано уменьшение кардиотоксичности хлорохина на его фоне).

При необходимости следует проводить искусственную вентиляцию легких и протившоковую терапию.

После купирования симптомов передозировки требуется продолжение постоянного медицинского наблюдения в течение не менее 6 часов.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой. По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Санофи-Синтелабо Лтд./SANOFI-SYNTHELABO Ltd.

Эдгефилд Авеню Фаудон Ньюкастл-он-Тайн NE3 3ТТ, Великобритания/

Edgefield Avenue Fawdon NEWCASTLE-UPON-TYNE NE3 3ТТ, Great Britain