

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Плаквенил**

Регистрационный номер: П N015606/01.

Торговое наименование: Плаквенил.

Международное непатентованное наименование: гидроксихлорохин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В одной таблетке содержится:

действующее вещество: гидроксихлорохина сульфат – 200 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон (К25), крахмал кукурузный, магния стеарат;

оболочка: Опадрай ОУ-L-28900 (гипромеллоза, макрогол-4000, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат).

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «НСQ» на одной стороне и «200» – на другой стороне.

Фармакологическая группа: противомалярийное средство.

Код АТХ: P01BA02.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Препарат Плаквенил обладает противомалярийными свойствами, также оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при

хронической дискоидной или системной красной волчанке (СКВ) и остром и хроническом ревматоидном артрите. Механизм его действия при малярии, красной волчанке и ревматоидном артрите до конца неизвестен.

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 ревматоидном артрите 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 бесполое эритроцитарные формы, а также гаметы *Plasmodium vivax* и *Plasmodium malariae*, которые исчезают из крови почти одновременно с бесполовыми формами. Препарат Плаквенил не действует на гаметы *Plasmodium falciparum*. Препарат Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм

Plasmodium vivax, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium 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 концентрация ($C_{\max}$) гидроксихлорохина в плазме крови достигалась через 1,83 часа и колебалась от 53 до 208 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови – 45%. Среднее значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови варьирует в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата, следующим образом: 5,9 часов (от достижения $C_{\max}$ до 10 часов), 26,1 часа (от 10 до 48 часов) и 299 часов (от 48 до 504 часов). В печени гидроксихлорохин частично превращается в активные этилированные метаболиты. Неизмененный гидроксихлорохин и его метаболиты хорошо распределяются 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, конечный $T_{1/2}$ составляет около 50 дней (из цельной крови) и 32 дня (из плазмы крови). 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 *Plasmodium falciparum*):

- для профилактики и лечения острых приступов малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*, а также чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*;
- для радикального лечения малярии, вызванной чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*.

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 31 кг).
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Наследственная непереносимость лактозы (недостаточность лактазы), галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за наличия в составе препарата лактозы).
- Сопутствующая терапия циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизин, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

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 в анамнезе).
- При неврологических заболеваниях, психозах (в том числе 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 желудочно-кишечных заболеваниях.
- При гиперчувствительности к хинину (возможность перекрестных аллергических реакций).
- При нарушении проводимости сердца (блокада ножек пучка Гиса/атриовентрикулярная блокада) и при гипертрофии обоих желудочков.
- При кардиомиопатии.
- При врожденном или приобретенном удлинении интервала QT и (или) следующих факторах риска удлинения интервала QT в анамнезе: заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда); проаритмические состояния (например, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту); желудочковые нарушения ритма; нескорректированная гипокалиемия и (или) гипомagniemia; одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») (повышение риска развития желудочковых нарушений ритма, см. раздел «Особые указания»).
- Из-за риска развития гипогликемии препарат следует применять с осторожностью у пациентов как принимающим, так и не принимающим

гипогликемические препараты (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»)).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Следует избегать применения гидроксихлорохина при беременности, за исключением случаев, когда по решению врача в конкретном случае потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Имеются ограниченные данные о тератогенности гидроксихлорохина.

При длительном лечении аутоиммунных заболеваний высокими дозами гидроксихлорохина в ходе наблюдательных исследований, а также по результатам мета-анализа, включая проспективные исследования при долгосрочном применении, не выявлено статистически значимого повышенного риска возникновения врожденных пороков развития или неблагоприятных исходов беременности.

Период грудного вскармливания

Гидроксихлорохин экскретируется с грудным молоком (менее 2% дозы, полученной матерью, после коррекции по массе тела).

Применение только при малярии: грудное вскармливание возможно при лечении малярии. Несмотря на то, что гидроксихлорохин экскретируется с грудным молоком, этого количества недостаточно для обеспечения защиты младенца от малярии. У младенцев требуется проводить противомаларийную терапию отдельно.

Имеются ограниченные данные по безопасности грудного вскармливания при длительном лечении гидроксихлорохином; при назначении препарата следует оценить соотношение потенциального риска и пользы, связанных с его применением во время грудного вскармливания, принимая во внимание показание к применению и продолжительность лечения.

Фертильность

Данных о влиянии гидроксихлорохина на фертильность нет. Исследования у животных показали, что хлорохин ухудшает фертильность у мужских особей.

Способ применения и дозы

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 ревматоидного артрита

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 через несколько месяцев приема препарата. В случае отсутствия объективного улучшения в состоянии пациента 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 (рассчитываются по «идеальной» массе тела, а не по реальной массе тела) и могут составлять 200 или 400 мг в сутки.

У пациентов, способных принимать 400 мг ежедневно

Начальная доза - по 400 мг ежедневно, разделенная на несколько приемов. При улучшении 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 (из расчета «идеальной» массы тела). Поэтому таблетки 200 мг не подходят для детей с массой тела менее 31 кг.

Лечение СКВ

Начальная средняя доза у взрослых составляет 400 мг 1 или 2 раза в сутки. Она должна применяться 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 Plasmodium malariae и чувствительными штаммами Plasmodium falciparum

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

Для детей еженедельная доза составляет 6,5 мг/кг массы тела (из расчета «идеальной» массы 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: начальная доза - 800 мг, затем - 400 мг через 6 или 8 часов, 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 более 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 *Plasmodium malariae* и *Plasmodium vivax**

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

Побочное действие

Частота нежелательных реакций, представлена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто*: ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: угнетение функции костного мозга, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия.

Частота неизвестна: гипогликемия, возможно обострение порфирии.

Нарушения психики

Часто: аффективная лабильность.

Нечасто: нервозность.

Частота неизвестна: психозы, суицидальное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение.

Частота неизвестна: судороги, экстрапирамидные расстройства, такие как мышечная дистония, дискинезия и тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, связанная с нарушением аккомодации (является дозозависимой и обратимой).

Нечасто: ретинопатия с изменениями пигментации и дефектами полей зрения. В ранней форме эти явления обычно обратимы после прекращения приема гидроксихлорохина. Если же состояние остается недиагностированным, и поражения сетчатки продолжают развиваться дальше, то возможен риск их прогрессирования даже после отмены препарата. Изменения сетчатки вначале могут быть бессимптомными или проявляться скотомами парацентрального или периферического типов, преходящими 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. Эти изменения могут быть преходящими или являются обратимыми после прекращения лечения.

Частота неизвестна: макулопатия и макулярная дегенерация, которые могут быть необратимыми.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: вертиго, шум в ушах.

Частота неизвестна: потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: удлинение интервала QT у пациентов с факторами риска, что может привести к развитию нарушений ритма (аритмии типа «пируэт», желудочковой тахикардии).

Кардиомиопатия, которая может привести к сердечной недостаточности и, в некоторых случаях, к летальному исходу.

Нарушения проводимости сердца (такие как блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости) и гипертрофия обоих желудочков может свидетельствовать о хронической кардиотоксичности.

При отмене препарата возможно обратное развитие этих изменений.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: боль в животе, тошнота.

Часто: диарея, рвота.

Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или отмены препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: отклонения от нормы функциональных «печеночных» проб.

Частота неизвестна: фульминантная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь, зуд.

Нечасто: изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алопеция. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения.

Частота неизвестна: буллезная сыпь, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; фотосенсибилизация; эксфолиативный дерматит; лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП). ОГЭП необходимо отличать от псориаза, хотя гидроксихлорохин и 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

Нечасто: сенсорно-моторные нарушения.

Частота неизвестна: 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), подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости.

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, тахикардию типа «пируэт», желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, увеличение ширины комплекса QRS, брадиаритмию, узловой ритм, атриовентрикулярную блокаду с последующей внезапной потенциально летальной остановкой сердца и дыхания. При передозировке пациенту требуется неотложное медицинское наблюдение, так как эти осложнения могут возникнуть сразу же после передозировки.

Лечение

Необходимо немедленно вызвать рвоту или промыть желудок 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 противошоковую терапию.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

С циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизинот и домперидоном

Повышенный риск развития желудочковых аритмий, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

Комбинации, требующие применения с осторожностью

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и (или) потенциально способствующие развитию нарушений сердечного ритма

Следует соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина пациентам, получающим лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства IA и III классов, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, некоторые противомикробные средства [например, моксифлоксацин]), из-за повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма.

Не следует применять галофантрин одновременно с гидроксихлорохином.

С циклоспорином

Сообщалось об увеличении концентрации циклоспорина в плазме крови при совместном применении циклоспорина и 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.

Другие взаимодействия, которые следует принимать во внимание

С дигоксином

Сообщалось о том, что гидроксихлорохин может увеличивать концентрацию дигоксина в плазме крови, поэтому, во избежание развития гликозидной интоксикации при одновременном приеме этих препаратов, необходимо

снижать дозу дигоксина под контролем концентрации дигоксина в плазме крови.

С препаратами, применяемыми для лечения сахарного диабета

Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств, может потребоваться уменьшение доз последних в начале приема гидроксихлорохина.

С аминогликозидами

Потенцирование их прямого блокирующего действия на нервно-мышечную передачу.

С циметидином

Циметидин подавляет метаболизм противомаларийных 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.

С другими противомаларийными препаратами, понижающими порог судорожной активности

Применение гидроксихлорохина может привести к снижению судорожного порога. Совместное применение гидроксихлорохина с другими известными противомаларийными препаратами, понижающими порог судорожной активности (например, мефлохин), может увеличить риск возникновения судорог.

С противосудорожными препаратами

При совместном применении гидроксихлорохина с противосудорожными препаратами эффективность последних может быть недостаточной.

С празиквантелом

В исследовании взаимодействия хлорохина и празиквантела сообщалось о снижении биодоступности празиквантела. Неизвестно, возможен ли такой же эффект при совместном применении гидроксихлорохина и празиквантела.

Из-за сходства по структуре и фармакокинетических параметров между гидроксихлорохином и хлорохином, аналогичный эффект можно ожидать при совместном применении гидроксихлорохина и празиквантела.

С агалзидазой

Существует теоретический риск ингибирования внутриклеточной α -галактозидазы при совместном применении гидроксихлорохина с агалзидазой.

Особые указания

Ретинопатия

Токсическое воздействие на сетчатку глаза является в значительной степени дозозависимым. Частота возникновения ретинопатии при применении суточных доз до 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела является невысокой. 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 проводиться чаще в следующих ситуациях:

- при суточной дозе, превышающей 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела (у пациентов с повышенной массой тела использование абсолютной массы тела для расчета дозы может привести к передозировке);
- при почечной недостаточности;
- при суммарной дозе свыше 200 г;
- у пациентов пожилого возраста;
- при наличии у пациента до начала лечения снижения остроты зрения любой степени тяжести.

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

Одновременное применение гидроксихлорохина с препаратами, способными оказывать токсическое воздействие на сетчатку глаза, такими как тамоксифен, не рекомендуется.

Удлинение интервала QT

У пациентов с сопутствующими факторами риска гидроксихлорохин может удлинять интервал QTc. Следует соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина пациентам с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT и (или) следующими факторами риска удлинения интервала QT в анамнезе:

- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда);
- проаритмические состояния (например, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту);
- желудочковые нарушения ритма в анамнезе;
- нескорректированная гипокалиемия и (или) гипомагниемия;
- одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), из-за повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма.

Степень удлинения интервала QT возрастает при увеличении концентрации лекарственного препарата. Таким образом, не следует превышать рекомендуемую дозу.

Кардиомиопатия

У пациентов при приеме препарата Плаквенил были отмечены случаи кардиомиопатии, приводящие к развитию сердечной недостаточности (в некоторых случаях с летальным исходом). Рекомендуется клинический мониторинг признаков и симптомов кардиомиопатии, в случае развития

кардиомиопатии прием препарата Плаквенил следует прекратить. Обнаружение нарушений проводимости сердца (таких как блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости) и гипертрофии обоих желудочков может свидетельствовать о хронической кардиальной токсичности.

Гипогликемия

Было показано, что гидроксихлорохин может вызывать развитие тяжелой гипогликемии, в том числе с потерей сознания, которая может угрожать жизни пациентов, как принимающих, так и не принимающих гипогликемические препараты. Пациенты, принимающие гидроксихлорохин, должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии и связанных с ней клинических признаках и симптомах. Пациентам, у которых во время лечения гидроксихлорохином отмечаются клинические симптомы, свидетельствующие о развитии гипогликемии, следует определить концентрацию глюкозы в крови и при необходимости пересмотреть терапию.

Дополнительный мониторинг при длительном применении препарата

Пациентам, длительно принимающим гидроксихлорохин, периодически следует проводить полный анализ крови. При возникновении гематологических нарушений гидроксихлорохин должен быть отменен.

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

Потенциальный канцерогенный риск

Экспериментальные данные показали потенциальный риск индуцирования генных мутаций. Данные по канцерогенности у животных доступны только для хлорохина, и результат исследования был отрицательным. Данных, для того, чтобы подтвердить повышенный риск развития рака при длительном применении у людей, недостаточно.

Заболевания печени и почек

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

Дети

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

Неврологические нарушения, психозы

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

При применении препарата Плаквенил возможно развитие экстрапирамидных расстройств (см. раздел «Побочное действие»).

Малярия

Препарат Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale* и поэтому не может предупредить заражение этими микроорганизмами при его применении в профилактических целях, а также не может предотвратить рецидив заболевания, вызванный этими возбудителями.

Острый генерализованный экзантематозный пустулез

При возникновении в начале применения препарата генерализованной эритемы с образованием пустул и повышением температуры тела возможно развитие генерализованного экзантематозного пустулеза. Следует прекратить терапию препаратом Плаквенил и не назначать препарат повторно.

Другие меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с чувствительностью к хинину, с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,

у пациентов с порфирией (риск обострения) и у пациентов с псориазом (риск развития кожных реакций).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

Пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 15 таблеток в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не принимать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи-Авентис Ирландия Лимитед, Ирландия.

Производитель

Санофи-Авентис С.А., Испания.

Sanofi-Aventis S.A., Spain.

117043

Ctra. C35 (La Batlloria a Hostalric), km 63,09, 17404, Riells I Viabrea (Girona), Spain.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

АО «Санофи Россия».

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495)-721-14-00.

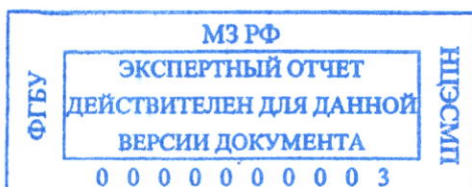
Факс: (495)- 721-14-11.

Зам. руководителя регуляторного департамента



Маликова М.Н.

CCDS v 12



117043