

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плаквенил

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг

Производитель Санофи-Авентис С.А., Испания

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » 121120 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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,	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,

129528

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
- 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) гипوماгнемия; 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	- 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) гипوماгнемия; 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

Старая редакция	Новая редакция
препараты (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»)).	препараты (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»)). - Не следует применять галофантрин одновременно с гидроксихлорохином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). - При одновременном применении гидроксихлорохина с умеренными или мощными ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). - При одновременном применении гидроксихлорохина с мощными индукторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). - При одновременном применении гидроксихлорохина с субстратами Р-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Фармакокинетика

Старая редакция	Новая редакция
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	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) гидроксихлорохина в плазме крови достигается приблизительно через 4 часа. Абсолютная биодоступность гидроксихлорохина составляет 79%. <i>Распределение</i> Гидроксихлорохин характеризуется большим объемом распределения за счет значительного накопления в тканях (5500 л в крови, 44 000 л в плазме). Подтверждено, что он накапливается в клетках крови с соотношением концентрации препарата в крови и плазме 7,2. Приблизительно 50% гидроксихлорохина связано с белками плазмы крови. Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке. <i>Метаболизм</i>

Старая редакция	Новая редакция
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.	Гидроксихлорохин метаболизируется в организме с образованием, главным образом, N-дезэтилгидроксихлорохина и двух других, общих с хлорохином метаболитов, дезэтилхлорохина и бидезэтилхлорохина. На основании исследований хлорохина можно сделать вывод о том, что гидроксихлорохин в условиях <i>in vitro</i> метаболизируется теми же изоферментами CYP, что и хлорохин, например, изоферментами CYP2C8 и CYP3A, и изоферментом CYP2D6 в меньшей степени. <i>Выведение</i> Гидроксихлорохин обладает многофазным профилем элиминации с длительным периодом полувыведения в конечной фазе в диапазоне от 30 до 60 дней. Приблизительно 20-25% дозы гидроксихлорохина выводится в неизменном виде с мочой.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Противопоказанные комбинации С циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизинном и домперидоном	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Противопоказанные комбинации Циталопрам, эсциталопрам,

Старая редакция	Новая редакция
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	<i>гидроксизин и домперидон</i> 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 <i>галофантрин</i> одновременно с гидроксихлорохином. <i>Антациды и коалин</i> Одновременное применение

Старая редакция	Новая редакция
крови при совместном применении циклоспорина и гидроксихлорохина. <i>С антацидами</i> Антациды могут уменьшать абсорбцию гидроксихлорохина. Поэтому при одновременном применении антацидов и гидроксихлорохина интервал между их приемом должен составлять не менее 4 часов. <i>Другие взаимодействия, которые следует принимать во внимание</i> <i>С дигоксином</i> 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. <i>С препаратами, применяемыми для лечения сахарного диабета</i> Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств, может потребоваться	магнийсодержащих антацидов или каолина может приводить к снижению всасывания гидроксихлорохина. Таким образом, гидроксихлорохин следует применять не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема антацидных препаратов или каолина. <i>Другие взаимодействия, которые следует принимать во внимание</i> <i>Инсулин и пероральные гипогликемические препараты</i> Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств, может потребоваться уменьшение доз последних в начале приема гидроксихлорохина. <i>Аминогликозиды</i> Потенцирование их прямого блокирующего действия на нервно-мышечную передачу. <i>Неостигмин и пиридостигмин</i> Антагонизм действия. <i>Любая интрадермальная человеческая диплоидно-клеточная вакцина против бешенства</i> Уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию интрадермальной человеческой

Старая редакция	Новая редакция
уменьшение доз последних в начале приема гидроксихлорохина. <i>С аминогликозидами</i> Потенцирование их прямого блокирующего действия на нервно-мышечную передачу. <i>С циметидином</i> Циметидин подавляет метаболизм противомаларийных препаратов, что может привести к повышению их плазменных концентраций и увеличить риск развития их побочных эффектов, особенно токсических. <i>С неостигмином и пиридостигмином</i> Антагонизм действия. <i>С любой интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства</i> Уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства. <i>С другими противомаларийными препаратами, понижающими порог судорожной активности</i> Применение гидроксихлорохина может привести к снижению судорожного порога. Совместное	диплоидно-клеточной вакциной против бешенства. <i>Другие противомаларийные препараты, снижающие порог судорожной активности</i> Применение гидроксихлорохина может привести к снижению порога судорожной активности. Совместное применение гидроксихлорохина с другими известными противомаларийными препаратами, снижающими порог судорожной активности (например, мефлохином), может увеличить риск возникновения судорог. <i>Противоэпилептические препараты</i> При совместном применении гидроксихлорохина с противоэпилептическими препаратами эффективность последних может быть недостаточной. <i>С празиквантелом</i> В исследовании взаимодействия хлорохина и празиквантела сообщалось о снижении биодоступности празиквантела. Неизвестно, возможен ли такой же эффект при совместном применении

Старая редакция	Новая редакция
применение гидроксихлорохина с другими известными противомаларийными препаратами, понижающими порог судорожной активности (например, мефлохин), может увеличить риск возникновения судорог. <i>С противоэпилептическими препаратами</i> При совместном применении гидроксихлорохина с противоэпилептическими препаратами эффективность последних может быть недостаточной. <i>С празиквантелом</i> 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	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. <i>С агалзидазой</i> Существует теоретический риск ингибирования внутриклеточной α-галактозидазы при совместном применении гидроксихлорохина с агалзидазой. <i>Ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P450 (CYP)</i> Одновременное применение циметидина, который является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, приводило к двукратному увеличению экспозиции хлорохина. Если рассматривать данные по хлорохину, как применимые и к гидроксихлорохину (ввиду сходства их структуры и пути метаболического выведения), подобное взаимодействие может наблюдаться с гидроксихлорохином. При этом

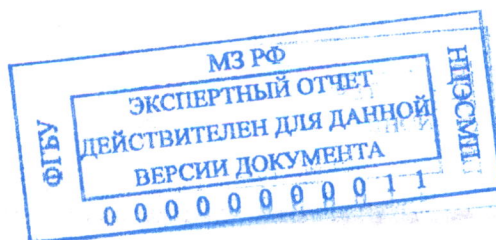
Старая редакция	Новая редакция
паразитов. <i>С агалтидазой</i> Существует теоретический риск ингибирования внутриклеточной α-галактозидазы при совместном применении гидроксихлорохина с агалтидазой.	увеличивается риск развития побочных эффектов, особенно токсических. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций) при одновременном применении гидроксихлорохина с умеренными или мощными ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (такими как <i>гемфиброзил</i>, <i>клопидогрел</i>, <i>ритонавир</i>, <i>итраконазол</i>, <i>klarитромицин</i>, <i>сок грейпфрута</i>). При одновременном применении гидроксихлорохина с <i>рифампицином</i> (мощным индуктором изоферментов CYP2C8 и CYP3A4) сообщалось о недостаточной эффективности гидроксихлорохина. Следует проявлять осторожность (например, контролировать эффективность) при одновременном применении гидроксихлорохина с мощными индукторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 (такими как <i>рифампицин</i>, <i>зверобой</i>, <i>продырявленный</i>, <i>карбамазепин</i>, <i>фенобарбитал</i>). Субстраты Р-гликопротеина

Старая редакция	Новая редакция
	Исследование ингибирующего потенциала гидроксихлорохина на субстраты Р-гликопротеина не проводилось. Исследования <i>in vitro</i> показали, что все другие аминокислоты ингибируют Р-гликопротеин. Таким образом, существует вероятность повышения концентрации субстратов Р-гликопротеина при их одновременном применении с гидроксихлорохином. Сообщалось о повышении концентрации <i>циклоспорина</i> в плазме крови при его одновременном применении с гидроксихлорохином. Сообщалось о повышении концентрации <i>дигоксина</i> в плазме крови при его одновременном применении с гидроксихлорохином. Поэтому следует соблюдать осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций или концентрацию лекарственных препаратов в крови) при одновременном применении гидроксихлорохина с субстратами Р-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном (такими

Старая редакция	Новая редакция
	как дигоксин, циклоспорин, дабигатран).

Руководитель Регуляторного Центра Экспертизы
Евразийского региона

М. Н. Маликова



129528