

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плаквенил

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Производитель Санофи-Авентис С.А., Испания

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «27» 12 2021 г.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Фармакокинетика</i>	<i>Фармакокинетика</i>
<i>Всасывание</i>	<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%.	После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) гидроксихлорохина в плазме крови достигается приблизительно через 3-4 часа. Абсолютная биодоступность гидроксихлорохина составляет 79% после приема пищи натощак. Прием пищи не изменяет биодоступность гидроксихлорохина.
<i>Распределение</i>	<i>Распределение</i>
Гидроксихлорохин характеризуется большим объемом распределения за счет значительного накопления в тканях (5500 л в крови, 44 000 л в	Гидроксихлорохин характеризуется большим объемом распределения (5500 л в крови, 44 000 л в плазме) за

Старая редакция	Новая редакция
плазме). Подтверждено, что он накапливается в клетках крови с соотношением концентрации препарата в крови и плазме 7,2.	счет накопления в тканях (глаза, почки, печень, легкие), также подтверждено накопление в клетках крови с соотношением концентрации препарата в крови и плазме 7,2.
Приблизительно 50% гидроксихлорохина связано с белками плазмы крови.	Приблизительно 50% гидроксихлорохина связывается с белками плазмы крови.
Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке.	Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке.
<i>Метаболизм</i>	<i>Метаболизм</i>
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.	Гидроксихлорохин метаболизируется в организме с образованием, главным образом, N-дезэтилгидроксихлорохина и двух других, общих с хлорохином метаболитов, дезэтилхлорохина и бидезэтилхлорохина. В исследованиях <i>in vitro</i> гидроксихлорохин метаболизируется изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6, а также FMO-1 и MAO-A, без значительного участия CYP или ферментов.

Старая редакция	Новая редакция
<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.	<i>Выведение</i> Гидроксихлорохин обладает многофазным профилем элиминации с длительным периодом полувыведения в конечной фазе в диапазоне от 30 до 50 дней. Эффективный период полувыведения гидроксихлорохина составляет 5,5 дней. 90% равновесного состояния в крови достигается в течение 5 недель у пациентов с ревматоидным артритом после повторного приема 400 мг гидроксихлорохина сульфата внутрь 1 раз в сутки. Приблизительно 20-25% дозы гидроксихлорохина выводится в неизменном виде с мочой. После длительного повторного приема внутрь 200 мг и 400 мг гидроксихлорохина сульфата 1 раз в сутки взрослыми пациентами с волчанкой или ревматоидным артритом равновесные концентрации составляли около 450-490 нг/мл и 870-970 нг/мл в крови соответственно. <i>Фармакокинетика</i> гидроксихлорохина линейна в диапазоне терапевтических доз от

Старая редакция	Новая редакция
	200 до 500 мг в сутки. <u>Фармакокинетика у особых групп пациентов</u> <i>Нарушение функции почек</i> Не ожидается существенного изменения фармакокинетики гидроксихлорохина у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку гидроксихлорохин в основном метаболизируется, и только 20-25% дозы выводится в неизменном виде с мочой. Ожидается увеличение экспозиции гидроксихлорохина на 17-30% у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. <i>Нарушение функции печени</i> Не оценивалось влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику гидроксихлорохина. Ожидается увеличение экспозиции гидроксихлорохина на 34-57% у пациентов с средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности. <i>Пациенты пожилого возраста</i>

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Частота нежелательных реакций, представлена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): <i>очень часто</i>: ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$), <i>частота неизвестна</i> (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Частота неизвестна</i>: угнетение	Ограниченные данные, доступные для пожилых пациентов с ревматоидным артритом, позволяют предположить, что экспозиция гидроксихлорохина остается в том же диапазоне, что и у более молодых пациентов. <i>Применение у детей</i> Нет данных по фармакокинетике гидроксихлорохина у детей младше 18 лет. Побочное действие Частота нежелательных реакций, представлена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$), <i>частота неизвестна</i> (определить частоту встречаемости нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Частота неизвестна</i>: угнетение

Старая редакция	Новая редакция
функции костного мозга, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.	функции костного мозга, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы	Нарушения со стороны иммунной системы
Частота неизвестна: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.	Частота неизвестна: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Часто: анорексия.	Часто: анорексия.
Частота неизвестна: гипогликемия, возможно обострение порфирии.	Частота неизвестна: гипогликемия, возможно обострение порфирии.
Нарушения психики	Нарушения психики
Часто: аффективная лабильность.	Часто: аффективная лабильность.
Нечасто: нервозность.	Нечасто: нервозность.
Частота неизвестна: психозы, суицидальное поведение.	Частота неизвестна: психозы, суицидальное поведение, депрессия,
	галлюцинации, тревожность, агитация, спутанность сознания, бред, мания и нарушения сна.
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушения со стороны нервной системы
Часто: головная боль.	Часто: головная боль.
Нечасто: головокружение.	Нечасто: головокружение.
Частота неизвестна: судороги, экстрапирамидные расстройства, такие как мышечная дистония,	Частота неизвестна: судороги, экстрапирамидные расстройства, такие как мышечная дистония,

Старая редакция	Новая редакция
дискинезия и тремор. Нарушения со стороны органа зрения <i>Часто:</i> нечеткость зрения, связанная с нарушением аккомодации (является дозозависимой и обратимой). <i>Нечасто:</i> 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	дискинезия и тремор. Нарушения со стороны органа зрения <i>Часто:</i> нечеткость зрения, связанная с нарушением аккомодации (является дозозависимой и обратимой). <i>Нечасто:</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
или фотофобия. Эти изменения могут быть преходящими или являются обратимыми после прекращения лечения.	зрения или фотофобия. Эти изменения могут быть преходящими или являются обратимыми после прекращения лечения.
<i>Частота неизвестна:</i> макулопатия и макулярная дегенерация, которые могут быть необратимыми.	<i>Частота неизвестна:</i> макулопатия и макулярная дегенерация, которые могут быть необратимыми.
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>
<i>Нечасто:</i> вертиго, шум в ушах.	<i>Нечасто:</i> вертиго, шум в ушах.
<i>Частота неизвестна:</i> потеря слуха.	<i>Частота неизвестна:</i> потеря слуха.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	<i>Нарушения со стороны сердца</i>
<i>Частота неизвестна:</i> удлинение интервала QT у пациентов с факторами риска, что может привести к развитию нарушений ритма (аритмии типа «пируэт», желудочковой тахикардии).	<i>Частота неизвестна:</i> 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.	Кардиомиопатия, которая может прогрессировать до сердечной недостаточности и, в некоторых случаях, приводить к летальному исходу.
Нарушения проводимости сердца (такие как блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости) и гипертрофия обоих желудочков может свидетельствовать о хронической	Нарушения проводимости сердца (такие как блокады ножек пучка Гиса/нарушения атриовентрикулярной проводимости) и гипертрофия обоих желудочков может свидетельствовать о

Старая редакция	Новая редакция
кардиотоксичности. При отмене препарата возможно обратное развитие этих изменений. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> <i>Очень часто:</i> боль в животе, тошнота. <i>Часто:</i> диарея, рвота. Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или отмены препарата. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> <i>Нечасто:</i> отклонения от нормы функциональных «печеночных» проб. <i>Частота неизвестна:</i> фульминантная печеночная недостаточность. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> <i>Часто:</i> кожная сыпь, зуд. <i>Нечасто:</i> изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алоpecia. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения.	хронической кардиотоксичности. При отмене препарата возможно обратное развитие этих изменений. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> <i>Очень часто:</i> боль в животе, тошнота. <i>Часто:</i> диарея, рвота. Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или отмены препарата. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> <i>Нечасто:</i> отклонения показателей функции печени от нормы. <i>Частота неизвестна:</i> лекарственное поражение печени, включая гепатоцеллюлярные поражения, острый гепатит и фульминантную печеночную недостаточность. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> <i>Часто:</i> кожная сыпь, зуд. <i>Нечасто:</i> изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алоpecia. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Частота неизвестна:</i> 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.	<i>Частота неизвестна:</i> 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.
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>
<i>Нечасто:</i> сенсорно-моторные нарушения.	<i>Нечасто:</i> сенсорно-моторные нарушения.
<i>Частота неизвестна:</i> миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, ведущие к прогрессирующей слабости и	<i>Частота неизвестна:</i> миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, ведущие к прогрессирующей слабости и

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Взаимодействие с другими лекарственными средствами
<i>Противопоказанные комбинации</i>	<i>Противопоказанные комбинации</i>
<i>Циталопрам, эсциталопрам, гидроксизин и домперидон</i>	<i>Циталопрам, эсциталопрам, гидроксизин и домперидон</i>
Повышенный риск развития желудочковых аритмий, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».	Повышенный риск развития желудочковых аритмий, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».
<i>Комбинации, требующие применения с осторожностью</i>	<i>Комбинации, требующие применения с осторожностью</i>
<i>Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и (или) потенциально способствующие развитию нарушений сердечного ритма</i>	<i>Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и (или) потенциально способствующие развитию нарушений сердечного ритма</i>
Следует соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина пациентам, получающим лекарственные препараты,	Следует соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина пациентам, получающим лекарственные препараты,

Старая редакция	Новая редакция
удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства IA и III классов, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, фторхинолоны (например, моксифлоксацин), макролиды (например, азитромицин), противовирусные средства (например, саквинавир), противогрибковые средства (например, флуконазол), противопаразитарные средства (например, пентамидин) из-за повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма. Не следует применять <i>галофантрин</i> одновременно с гидроксихлорохином. <i>Антациды и каолин</i> Одновременное применение 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</i>	удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства IA и III классов, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, фторхинолоны (например, моксифлоксацин), макролиды (например, азитромицин), противовирусные средства (например, саквинавир), противогрибковые средства (например, флуконазол), противопаразитарные средства (например, пентамидин) из-за повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма. Не следует применять <i>галофантрин</i> одновременно с гидроксихлорохином. <i>Антациды и каолин</i> Одновременное применение 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</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>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 диплоидно-клеточной вакциной против бешенства. <i>Другие противомаларийные препараты, снижающие порог судорожной активности</i> Применение гидроксихлорохина может привести к снижению порога судорожной активности. Совместное	<i>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 диплоидно-клеточной вакциной против бешенства. <i>Другие противомаларийные препараты, снижающие порог судорожной активности</i> Применение гидроксихлорохина может привести к снижению порога судорожной активности. Совместное

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 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.

Старая редакция	Новая редакция
<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 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	<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> В исследованиях <i>in vivo</i> у человека гидроксихлорохин метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой (20-25% дозы). В исследованиях <i>in vitro</i> гидроксихлорохин метаболизируется изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6, а также FMO-1 и MAO-A, без значительного участия CYP или ферментов. Таким образом, ингибиторы и индукторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 могут потенциально взаимодействовать с гидроксихлорохином. Гидроксихлорохин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6 и Р-гликопротеина и, как предполагается, является умеренным

Старая редакция	Новая редакция
СУР2С8 и СУР3А4 (такими как <i>гемфиброзил, клопидогрел, ритонавир, итраконазол, кларитромицин, сок грейпфрута</i>). При одновременном применении гидроксихлорохина с <i>рифампицином</i> (мощным индуктором изоферментов СУР2С8 и СУР3А4) сообщалось о недостаточной эффективности гидроксихлорохина. Следует проявлять осторожность (например, контролировать эффективность) при одновременном применении гидроксихлорохина с мощными индукторами изоферментов СУР2С8 и СУР3А4 (такими как <i>рифампицин, зверобой продырявленный, карбамазетин, фенobarбитал</i>). <i>Субстраты Р-гликопротеина</i> Исследование ингибирующего потенциала гидроксихлорохина на субстраты Р-гликопротеина не проводилось. Исследования <i>in vitro</i> показали, что все другие аминохинолины ингибируют Р-гликопротеин. Таким образом, существует вероятность повышения концентрации субстратов Р-	ингибитором изофермента СУР3А4. Гидроксихлорохин не обладает значительным потенциалом ингибировать изоферменты СУР1А2, СУР2В6, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19 и основные транспортеры ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ1, ОАТ3 ОСТ1, ОСТ2 и МАТЕs. Гидроксихлорохин не обладает значительным потенциалом индуцировать изоферменты СУР1А2, СУР2В6 и СУР3А4. Прогностические данные фармакокинетической модели демонстрируют, что <i>мощные ингибиторы СУР2С8 или СУР3А4</i> могут увеличить экспозицию гидроксихлорохина менее чем в 1,5 раза. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций) при одновременном применении гидроксихлорохина с мощными ингибиторами изоферментов СУР2С8 и/или СУР3А4 (такими как <i>гемфиброзил, клопидогрел, ритонавир, итраконазол</i>).

Старая редакция	Новая редакция
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 как <i>дигоксин</i>, <i>циклоспорин</i>, <i>дабигатран</i>).	кларитромицин, сок грейпфрута). <i>Мощные индукторы CYP2C8 и/или CYP3A4</i> могут снизить экспозицию гидроксихлорохина в 2 раза. При одновременном применении гидроксихлорохина с <i>рифампицином</i> (мощным индуктором изоферментов CYP2C8 и/или 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>). <i>Субстраты изофермента CYP3A4</i> Гидроксихлорохин ингибирует изофермент CYP3A4 в исследованиях <i>in vitro</i> и является умеренным ингибитором CYP3A4 <i>in vivo</i>. Гидроксихлорохин увеличивает экспозицию препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, таких как мидазолам и симвастатин, в 2,1 и 4,2 раза

Старая редакция	Новая редакция
	соответственно. Сообщалось о повышении концентрации циклоспорина (субстрата CYP3A4 и Р-гликопротеина) в плазме крови при одновременном применении циклоспорина и гидроксихлорохина. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций) при одновременном приеме гидроксихлорохина с субстратами изофермента CYP3A4 (такими как циклоспорин, статины). <i>Субстраты изофермента CYP2D6</i> Гидроксихлорохин ингибирует изофермент CYP2D6 <i>in vitro</i>. У пациентов, получавших гидроксихлорохин и однократную дозу метопролола (субстрат CYP2D6), C_{max} и AUC метопролола увеличивались в 1,7 раза, что позволяет предположить, что гидроксихлорохин является слабым ингибитором CYP2D6. Следует проявлять осторожность (например, контролировать развитие нежелательных реакций или концентрацию лекарственных

Старая редакция	Новая редакция
	препаратов в плазме крови) при совместном приеме гидроксихлорохина с субстратами изофермента CYP2D6 с узким терапевтическим диапазоном (такими как флекаинид, пропафенон). <i>Субстраты Р-гликопротеина</i> Гидроксихлорохин ингибирует Р-гликопротеин <i>in vitro</i> при высоких концентрациях. Таким образом, существует вероятность повышения концентрации субстратов Р-гликопротеина при их 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 плазме крови) при одновременном применении гидроксихлорохина с субстратами Р-гликопротеина с узким

Старая редакция	Новая редакция
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 на ежегодной основе 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	терапевтическим диапазоном (такими как <i>дигоксин</i>, <i>дабигатран</i>). Особые указания Ретинопатия Токсическое воздействие на сетчатку глаза является в значительной степени дозозависимым. Риск развития ретинопатии при применении суточных доз до 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела невысокий. 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 на ежегодной основе 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

Старая редакция	Новая редакция
(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 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 «Побочное действие»). Одновременное применение гидроксихлорохина с препаратами, способными оказывать токсическое воздействие на сетчатку глаза, такими как тамоксифен, не рекомендуется. Удлинение интервала QT

Старая редакция	Новая редакция
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) гипوماгнемия; – 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	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) гипوماгнемия; – 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

Старая редакция	Новая редакция
возрастает при увеличении концентрации лекарственного препарата. Таким образом, не следует превышать рекомендуемую дозу.	возрастает при увеличении концентрации лекарственного препарата. Таким образом, не следует превышать рекомендуемую дозу.
Кардиомиопатия	Кардиомиопатия/Хроническая кардиотоксичность
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.	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	Гипогликемия
Было показано, что	Было показано, что

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Потенциальный канцерогенный риск</i>	<i>Потенциальный канцерогенный риск</i>
Данные по канцерогенности у животных доступны только для хлорохина, и результат исследования был отрицательным. Недостаточно данных для исключения повышенного риска развития рака у людей при длительном применении.	Данные по канцерогенности у животных доступны только для хлорохина, и результат исследования был отрицательным. Недостаточно данных для исключения повышенного риска развития рака у людей при длительном применении.
<i>Заболевания печени и почек</i>	<i>Заболевания печени и почек</i>
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.	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.
<i>Дети</i>	<i>Дети</i>

Старая редакция	Новая редакция
Дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов, поэтому следует тщательно следить за тем, чтобы гидроксихлорохин хранился в местах, недоступных для детей.	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	Суицидальное поведение и психические расстройства
В очень редких случаях сообщалось о суицидальном поведении у пациентов, принимавших гидроксихлорохин.	Сообщалось о суицидальном поведении и психических расстройствах у некоторых пациентов, получающих гидроксихлорохин.
При применении препарата Плаквенил возможно развитие экстрапирамидных расстройств (см. раздел «Побочное действие»).	Побочные эффекты в виде психических расстройств обычно развивались в первый месяц после начала лечения гидроксихлорохином и наблюдались в том числе у пациентов без психических нарушений в анамнезе. Пациентов необходимо предупредить о важности незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае появления психических нарушений во время лечения.
	Экстрапирамидные расстройства При применении препарата Плаквенил возможно развитие экстрапирамидных расстройств (см.

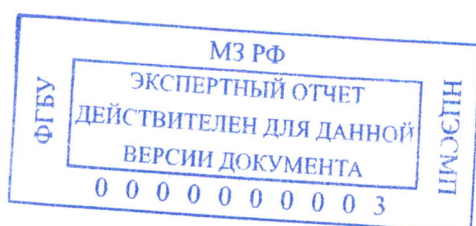
Старая редакция	Новая редакция
Малярия Препарат Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов <i>Plasmodium falciparum</i>, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium malariae</i> и <i>Plasmodium ovale</i> и поэтому не может предупредить 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	раздел «Побочное действие»). Малярия Препарат Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов <i>Plasmodium falciparum</i>, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium malariae</i> и <i>Plasmodium ovale</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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).	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). Пациенты с поздней кожной порфирией более подвержены к гепатотоксическому действию гидроксихлорохина.

Менеджер по регистрации



Дерюшева В.А.



14 19 12