

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLAQUENIL 200 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 200 mg di idrossiclorochina solfato

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 30 mg per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita.

Agenzia Italiana del Farmaco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

PLAQUENIL è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva e cronica e nel lupus eritematoso discoide e disseminato.

Popolazione pediatrica

È indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile (in terapia d'associazione), e per il lupus sistemico eritematoso e discoide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Artrite reumatoide: il farmaco agisce per accumulo e sono necessarie alcune settimane perché si manifestino i primi effetti benefici, mentre lievi disturbi possono presentarsi relativamente presto. Possono essere necessari diversi mesi di cura prima che si possano ottenere gli effetti massimi. Se un miglioramento obiettivo non si rileva entro sei mesi è opportuno sospendere il trattamento.

Dose iniziale: da 400 a 600 mg al giorno (da 2 a 3 compresse rivestite) somministrati ai pasti o con un bicchiere di latte. In una piccola percentuale di pazienti la comparsa di effetti secondari spiacevoli può richiedere la riduzione della dose iniziale. In seguito, dopo 5-10 giorni, la dose può essere gradualmente elevata fino a raggiungere quella ottimale, spesso senza che si ripresentino gli effetti secondari.

Dose di mantenimento: quando si ottiene una buona risposta terapeutica, di solito tra le 4 e le 12 settimane, la dose viene ridotta a metà, da 200 a 400 mg (1 o 2 compresse rivestite) al giorno. È stata descritta una più alta incidenza di retinopatia qualora si superi questa dose.

Se si dovesse presentare una ricaduta dopo l'interruzione della terapia, il farmaco può essere ripreso continuando con una somministrazione intermittente, se non esistono controindicazioni oculari.

I corticosteroidi ed i salicilati possono essere usati di solito a dosi ridotte in associazione a PLAQUENIL o possono essere del tutto sospesi dopo che il farmaco è stato somministrato per parecchie settimane.

Quando è indicata una graduale riduzione della dose di steroidi essa può effettuarsi riducendo ogni 4 o 5 giorni la dose di cortisonico di non oltre 5-15 mg di idrocortisone; di 5-10 mg di prednisolone e di prednisone; di 1-2,5 mg di metilprednisolone; di 1-2 mg di triamcinolone; di 0,25-0,5 mg di desametasone.

Lupus eritematoso: la dose media iniziale è di 400 mg una o due volte al giorno. Questa dose può essere continuata per diverse settimane o mesi in base alla risposta del paziente. Per una terapia di mantenimento spesso basterà una dose più bassa da 200 a 400 mg al giorno.

È stata descritta una più alta incidenza di retinopatia quando si supera questa dose di mantenimento.

Popolazione pediatrica

Deve essere impiegata la dose minima efficace e non bisogna mai eccedere la dose di 6.5 mg/kg/die considerando un peso corporeo ideale. Pertanto, le compresse da 200 mg non sono adatte per l'utilizzo in bambini con un peso corporeo ideale inferiore a 31kg.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, verso i composti 4-aminochinolinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici.

In caso di maculopatie preesistenti.

Le formulazioni dosate a 200 mg sono controindicate in bambini di età inferiore a 6 anni o comunque con peso inferiore a 31 Kg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Dopo trattamenti prolungati con dosi elevate di derivati chinolinici sono stati segnalati, in rari casi, disturbi del sistema nervoso periferico. È necessario, pertanto attenersi alla posologia prescritta.

Retinopatia

In alcuni pazienti che hanno ricevuto dosi elevate e prolungate di derivati 4-aminochinolinici, per il trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus eritematoso, sono state osservate lesioni irreversibili della retina, che si ritengono correlate alla dose.

Quando si prevede una terapia prolungata con PLAQUENIL si deve eseguire inizialmente un esame oculistico approfondito che comprende la determinazione dell'acuità visiva, del campo visivo, della visione dei colori e l'esame del fundus. Questi esami, in seguito, devono venire ripetuti almeno una volta all'anno.

La tossicità retinica è in gran parte in rapporto alla dose. Il rischio di danno retinico è lieve fino alla dose giornaliera di 6,5 mg/kg. Superare la dose giornaliera raccomandata aumenta decisamente il rischio di tossicità retinica.

Questi esami devono venire ripetuti più frequentemente e devono essere adattati al singolo paziente, nelle seguenti situazioni:

- dose giornaliera superiore a 6,5 mg/kg di peso ideale (soggetto magro): fare riferimento al peso corporeo ideale (quello del soggetto magro). L'impiego del peso corporeo assoluto potrebbe portare a un sovradosaggio nell'obeso;
- insufficienza renale;
- dose cumulativa superiore a 200 g;
- soggetto anziano;
- acuità visiva diminuita.

Se si rilevano segni di alterazioni dell'acuità visiva, del campo visivo, della visione dei colori e delle zone maculari della retina - quali alterazioni del pigmento, perdita del riflesso foveale - o qualsiasi sintomo visivo che non sia completamente spiegabile con difficoltà di accomodazione od opacità corneale, si deve sospendere immediatamente il farmaco ed il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione per scoprire una eventuale progressione delle alterazioni. Le lesioni retiniche (e i disturbi della vista) possono aggravarsi anche dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Non si consiglia l'uso concomitante di idrossiclorochina e medicinali, come il tamoxifene, che sono noti per indurre tossicità retinica.

Ipoglicemia

È stato dimostrato che l'idrossiclorochina provoca grave ipoglicemia inclusa perdita di coscienza che può mettere in pericolo di vita i pazienti trattati con e senza medicinali antidiabetici. I pazienti in terapia con idrossiclorochina devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia e dei relativi segni e sintomi clinici. I pazienti che, durante il trattamento con idrossiclorochina, presentano sintomi clinici riconducibili ad ipoglicemia devono sottoporsi a controlli dei livelli di glucosio ematico e ad una rivalutazione della terapia, se ritenuto necessario.

Prolungamento dell'intervallo QT

L'idrossiclorochina è in grado di prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con specifici fattori di rischio. L'idrossiclorochina deve essere usata con cautela nei pazienti con prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare l'intervallo QT come:

- malattia cardiaca, per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
- condizioni proaritmiche, per esempio bradicardia (<50 bpm)

- precedenti di disritmie ventricolari
- ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette
- durante somministrazione concomitante con agenti che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) poiché questo può portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari.

L'entità del prolungamento può aumentare con l'aumento della concentrazione del medicinale. Pertanto non si deve superare la dose raccomandata.

Tossicità cardiaca cronica

In pazienti trattati con PLAQUENIL, sono stati segnalati casi di cardiomiopatia, con conseguente scompenso cardiaco, alcuni dei quali ad esito fatale. È consigliato un monitoraggio clinico per i segni e i sintomi di cardiomiopatia e il trattamento con PLAQUENIL deve essere sospeso se si sviluppa cardiomiopatia. Si deve considerare l'esistenza di tossicità cronica, quando si evidenziano disordini di conduzione (blocco di branca/blocco atrio-ventricolare) così come ipertrofia biventricolare (vedere paragrafo 4.8).

Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata

In caso di insorgenza di eritema febbrile generalizzato associato a pustole si deve prendere in considerazione la diagnosi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). AGEP deve essere distinto dalla psoriasi anche se l'idrossiclorochina può aggravare attacchi di psoriasi. In caso di insorgenza di AGEP il trattamento con Plaquenil deve essere sospeso (vedi par. 4.8).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Durante il trattamento con idrossiclorochina sono stati segnalati casi di severe reazioni avverse cutanee da farmaco (SCAR), tra cui reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti con gravi reazioni dermatologiche possono avere bisogno del ricovero in ospedale, in quanto queste condizioni possono essere pericolose per la vita e possono essere fatali. Se compaiono segni e sintomi indicativi di severe reazioni cutanee, l'idrossiclorochina deve essere interrotta immediatamente e si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

Altre precauzioni

Plaquenil deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono medicinali che possono causare reazioni avverse oculari o cutanee. Si deve inoltre usare cautela quando viene utilizzato nei seguenti casi:

- pazienti con patologie epatiche o renali e in quei pazienti che assumono medicinali noti per influire su tali organi. Si devono valutare i livelli plasmatici di idrossiclorochina in pazienti con funzione renale o epatica gravemente compromessa e adeguare la dose di conseguenza.
- pazienti con gravi disturbi gastrointestinali, neurologici o ematici.

Si raccomanda inoltre cautela nei pazienti con sensibilità alla chinina, con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, con porfiria cutanea tarda che può essere esacerbata dall'idrossiclorochina e nei pazienti con psoriasi poiché sembra aumentare il rischio di reazioni cutanee.

Poiché Plaquenil può provocare reazioni dermatologiche, se ne dovrà far uso con cautela nei pazienti ai quali vengono somministrati farmaci dotati di tendenza significativa a provocare dermatiti.

I bambini piccoli sono particolarmente sensibili agli effetti tossici delle 4-aminochinoline; pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di tenere Plaquenil fuori dalla portata dei bambini.

Altri monitoraggi nei trattamenti a lungo termine

Nei pazienti in terapia a lungo termine si raccomanda di verificare periodicamente i parametri

dell'esame emocromocitometrico completo e di sospendere la somministrazione dell'idrossiclorochina se compaiono anomalie.

Tutti i pazienti in trattamento prolungato con PLAQUENIL devono essere periodicamente sottoposti ad un esame della funzionalità muscoloscheletrica e dei riflessi rotuleo ed achilleo. Qualora si manifesti astenia muscolare sospendere il farmaco.

Potenziale rischio carcinogenico

Sono disponibili dati di carcinogenicità soltanto per una specie animale e per il farmaco progenitore cloroquina, lo studio ha dato risultati negativi (vedere sezione 5.3). Nell'uomo i dati sono insufficienti per poter escludere un aumento del rischio di cancro nei pazienti in trattamento a lungo termine.

Precauzioni di impiego

Nel trattamento dell'artrite reumatoide se non si rileva un obiettivo miglioramento entro sei mesi è opportuno sospendere la terapia.

Comportamento suicida e disturbi psichiatrici

Comportamento suicida e disturbi psichiatrici sono stati segnalati in alcuni pazienti trattati con idrossiclorochina (vedere paragrafo 4.8). Gli effetti indesiderati psichiatrici si manifestano generalmente entro il primo mese dall'inizio del trattamento con idrossiclorochina e sono stati segnalati anche in pazienti senza anamnesi di disturbi psichiatrici. Ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi tempestivamente al medico se manifestano sintomi psichiatrici durante il trattamento.

Disturbi extrapiramidali

Possono insorgere disturbi extrapiramidali in corso di trattamento con Plaquenil (vedere paragrafo 4.8).

PLAQUENIL 200 mg compresse rivestite contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT/che possono indurre aritmie cardiache:

l'idrossiclorochina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi (antibiotici quali fluorochinoloni, ad es. moxifloxacina, macrolidi ad esempio azitromicina, antiretrovirali come saquinavir, antimicotici come fluconazolo, medicinali antiparassitari come pentamidina), per l'aumentato rischio di aritmie ventricolari (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9). L'alofantrina non deve essere somministrata con l'idrossiclorochina.

Poiché l'idrossiclorochina può aumentare gli effetti di un trattamento ipoglicemico è necessario diminuire le dosi di insulina o di altri antidiabetici (vedere anche paragrafi 4.4 "Ipoglicemia" e paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di idrossiclorochina con altri farmaci antimalarici noti per abbassare la soglia convulsiva (per esempio meflochina) può aumentare il rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Inoltre, l'attività di farmaci antiepilettici potrebbe essere compromessa se co-somministrati con l'idrossiclorochina.

L'uso concomitante di medicinali con potenziale oculotossico (vedere anche 4.4 "retinopatia") o con potenziale emotossico deve essere evitato, se possibile, considerato il potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.8).

Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività intracellulare dell' α -galattosidasi quando l'idrossiclorochina è co-somministrato con agalsidasi.

L'idrossiclorochina solfato potrebbe essere soggetta alle numerose e note interazioni della cloroquina anche se non sono stati segnalati casi. Queste includono: potenziamento del blocco della giunzione neuromuscolare indotto da aminoglicosidi; antagonismo sull'effetto della neostigmina e piridostigmina; riduzione della risposta anticorpale all'immunizzazione primaria con vaccino intradermico contro la rabbia a cellule diploidi umane.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sull'idrossiclorochina:

Antiacidi e caolino

La somministrazione concomitante con antiacidi contenenti magnesio o caolino può comportare una riduzione dell'assorbimento di cloroquina. Per estrapolazione, l'idrossiclorochina deve quindi essere somministrata almeno a due ore di distanza dagli antiacidi o dal caolino.

Inibitori o induttori del CYP

In vitro, l'idrossiclorochina viene metabolizzata principalmente dal CYP2C8, CYP3A4 e CYP2D6, senza il coinvolgimento importante di un singolo CYP. L'uso concomitante della cimetidina, un inibitore del CYP-pan, ha determinato un aumento doppio dell'esposizione alla cloro china. In assenza di studi *in vivo* di interazione farmacologica con idrossiclorochina, si raccomanda cautela (ad es. monitoraggio delle reazioni avverse) quando la cimetidina o forti inibitori del CYP2C8 e/o del CYP3A4 o del CYP2D6 (come gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazolo, claritromicina, succo di pompelmo, fluoxetina, paroxetina, chinidina) sono somministrati in concomitanza.

È stata segnalata la mancanza di efficacia dell'idrossiclorochina quando la rifampicina, un forte induttore del CYP2C8 e del CYP3A4, è stata somministrata in concomitanza. Si raccomanda cautela (ad es. monitoraggio dell'efficacia) quando forti induttori del CYP2C8 e/o del CYP3A4 (come rifampicina, Erba di San Giovanni, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) sono somministrati in concomitanza.

Effetti dell'idrossiclorochina su altri medicinali:

Substrati della P-glicoproteina

L'idrossiclorochina ad alte concentrazioni inibisce la P-gp *in vitro*

Pertanto, è possibile un aumento delle concentrazioni dei substrati P-gp quando l'idrossiclorochina viene somministrata in concomitanza. È stato segnalato aumento dei livelli sierici di digossina quando la digossina e l'idrossiclorochina sono state co-somministrate. Si raccomanda cautela (ad es. monitoraggio delle reazioni avverse o delle concentrazioni di plasma, a seconda dei casi) quando i substrati P-gp con indice terapeutico ridotto (come digossina, dabigatran) sono somministrati in concomitanza.

Substrati del CYP2D6

L'idrossiclorochina inibisce il CYP2D6 *in vitro*.

Nei pazienti trattati con idrossiclorochina e una dose singola di metoprololo, farmaco metabolizzato dal CYP2D6, la C_{max} e l'AUC del metoprololo sono aumentate di 1,7 volte, il che suggerisce che l'idrossiclorochina è un blando inibitore del CYP2D6.

Si raccomanda cautela (ad es. monitoraggio delle reazioni avverse o delle concentrazioni plasmatiche, a seconda dei casi) quando vengono somministrati contemporaneamente substrati del CYP2D6 con indice terapeutico basso (come flecainide, propafenone).

Substrati del CYP3A4

L'idrossiclorochina inibisce il CYP3A4 *in vitro*. Quando la ciclosporina e l'idrossiclorochina sono stati somministrate contemporaneamente è stato riportato un aumento del livello plasmatico di ciclosporina (un substrato del CYP3A4 e della P-gp). In assenza di studi di interazione *in vivo* con substrati sensibili del CYP3A4, si consiglia cautela (ad es. monitoraggio delle reazioni avverse) quando substrati del CYP3A4 (come ciclosporina, statine) sono somministrati in concomitanza con l'idrossiclorochina.

Praziquantel

In uno studio di interazione a singola dose, è stato segnalato, che la cloroquina riduce la biodisponibilità di praziquantel. Non è noto se esiste un simile effetto quando idrossiclorochina e praziquantel sono co-somministrati. Per estrapolazione, data la similarità nella struttura e nei parametri farmacocinetici tra idrossiclorochina e cloroquina, un effetto simile può essere atteso anche per l'idrossiclorochina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso dell'idrossiclorochina durante la gravidanza sono limitati.

Una quantità moderata di dati in donne in gravidanza (tra 300-1000 gravidanze attese) provenienti da studi osservazionali ed anche da una meta-analisi con esposizione elevata e a lungo termine (principalmente nell'indicazione terapeutica di malattia autoimmune) non mostrano un aumento del rischio statisticamente significativo di malformazioni congenite o tossicità feto/neonatale correlati all'idrossiclorochina. Gli studi sugli animali con la cloroquina, strutturalmente correlata, hanno mostrato tossicità riproduttiva in caso di elevata esposizione materna (vedere paragrafo 5.3). Nel genere umano,

l'idrossiclorochina attraversa la placenta e le concentrazioni ematiche nel feto sono simili alle concentrazioni ematiche materne.

Si deve notare che dopo somministrazione di derivati 4-aminochinolinici a dosi terapeutiche sono stati osservati effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale, quali ototossicità (tossicità uditiva e vestibolare, sordità congenita), emorragie retiniche e pigmentazione retinica anomala.

L'idrossiclorochina pertanto non deve essere usata in gravidanza a meno che, a giudizio del medico, i potenziali benefici individuali superino i possibili rischi.

Se durante la gravidanza è necessario il trattamento con idrossiclorochina, si deve somministrare la dose efficace più bassa possibile.

In caso di trattamento prolungato durante la gravidanza, si deve considerare il profilo di sicurezza di idrossiclorochina e in particolare gli effetti collaterali oftalmologici nel monitoraggio del nascituro.

Allattamento

Esistono dati molto limitati sulla sicurezza nei bambini allattati al seno durante il trattamento a lungo termine con idrossiclorochina; il medico prescrittore deve valutare i potenziali rischi e i benefici d'uso durante l'allattamento, in accordo all'indicazione e alla durata del trattamento. Tenere presente che il farmaco viene escreto in piccole quantità nel latte materno (meno del 2% della dose materna dopo correzione basata sul peso corporeo), ma che il bambino è molto sensibile agli effetti tossici della 4-aminochinolina.

Fertilità

Studi sugli animali hanno mostrato che la cloroquina compromette la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati relativi agli effetti dell'idrossiclorochina sulla fertilità nel genere umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Plaquenil compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto l'idrossiclorochina può influire negativamente sulla acomodazione visiva e causare annebbiamento della vista. Se è il caso, può essere necessario ridurre temporaneamente la dose.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemica organica e per frequenza usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1000 < 1/100$); Raro ($\geq 1/10000 < 1/1000$); Molto raro ($< 1/10000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: depressione midollare anemia, anemia aplastica, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia. Emolisi in soggetti con deficit di G6P-DH.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: orticaria, angioedema, broncospasmo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia.

Non nota: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

L'idrossiclorochina può aggravare la porfiria.

Disturbi psichiatrici

Comune: labilità affettiva,

Non comune: nervosismo

Non nota: comportamento suicida, psicosi, depressione, allucinazioni, ansia, agitazione, confusione, deliri, mania, disturbi del sonno, irritabilità.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Non comune: capogiri

Non nota: nistagmo, sordità nervosa, convulsioni e atassia. Disturbi extrapiramidali come distonia, discinesia, tremore.

Patologie dell'occhio

Comune: offuscamento della vista, dovuto a disturbi dell'accomodamento, che sono dose dipendenti e reversibili.

Non comune: retinopatia, con modifiche della pigmentazione, e difetti del campo visivo. Nella sua forma iniziale, la retinopatia sembra reversibile con l'interruzione della terapia con idrossiclorochina. Se ha la possibilità di svilupparsi, il rischio di progressione è possibile, anche dopo la fine del trattamento. I pazienti con modifiche a livello della retina possono essere inizialmente asintomatici, o possono avere visione scotomatosa con anello paracentrale e pericentrale, scotomi temporali ed alterata percezione del colore.

Sono state segnalate modifiche corneali che comprendono edema e opacità, che possono essere o asintomatiche o possono causare disturbi come aloni, offuscamento della vista o fotofobia. Questi segni e sintomi possono essere transitori o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Non nota: sono stati segnalati casi di maculopatie e degenerazione maculare che possono essere irreversibili.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini, tinnito

Non nota: perdita dell'udito

Patologie cardiache

Non nota:

Prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti con fattori specifici di rischio, che possono portare ad aritmie (torsione di punta, tachicardia ventricolare).

Cardiomiopatia, che può portare a scompenso cardiaco, e in alcuni casi ad esito fatale.

Si deve considerare l'esistenza di tossicità cronica quando si evidenziano disordini di conduzione (blocco di branca/blocco atrio-ventricolare) così come ipertrofia biventricolare. La sospensione del trattamento può portare a guarigione.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: nausea, dolori addominali

Comune: diarrea, vomito

Questi sintomi si risolvono rapidamente riducendo la dose o interrompendo il trattamento

Patologie epatobiliari

Non comune: anomalie nei test di funzionalità epatica

Non nota: insufficienza epatica fulminante

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea; prurito.

Non comune: disturbi della pigmentazione della cute e delle mucose, incanutimento dei capelli, alopecia.

Tali effetti si risolvono prontamente interrompendo il trattamento.

Non nota: eritema multiforme, fotosensibilità, dermatite esfoliativa, sindrome di Sweet e reazioni avverse cutanee severe (SCAR) tra cui Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

AGEP deve essere distinta dalla psoriasi anche se l'idrossiclorochina può aggravare attacchi di psoriasi. Contemporaneamente si può avere febbre e iperleucocitosi. La prognosi è generalmente favorevole dopo sospensione del trattamento.

Sono state segnalate eruzioni cutanee (urticarioidi, morbilliformi, lichenoidi, maculo papulari, porpora, eritema circinato centrifugo)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: disturbi senso-motori.

Non nota: miopatia muscoloscheletrica o neuromiopatie che portano a progressiva debolezza e atrofia dei gruppi muscolari prossimali.

La miopatia può essere reversibile dopo sospensione del trattamento, ma la guarigione può richiedere molti mesi.

Depressione dei riflessi tendinei e conduzione nervosa anomala.

Altri effetti:

Perdita di peso, stanchezza, psoriasi non sensibile alla luce.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di composti 4-aminochinolinici è particolarmente pericoloso nei bambini nei quali dosi di appena 1 o 2 g sono risultate fatali.

I composti 4-aminochinolinici vengono assorbiti rapidamente e completamente dopo l'ingestione, ed in caso di sovradosaggio accidentale (più raramente in rapporto all'impiego di dosi più basse in pazienti ipersensibili) entro 30 minuti possono manifestarsi sintomi tossici consistenti in cefalea, sonnolenza, disturbi visivi, collasso cardiocircolatorio, convulsioni, ipopotassiemia, disturbi del ritmo e della conduzione compreso prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare, ampliamento del complesso QRS, bradiaritmie, ritmo nodale, blocco atrioventricolare, seguite da improvviso e potenzialmente fatale arresto respiratorio e cardiaco. È necessario il trattamento medico immediato poiché tali effetti possono comparire poco tempo dopo il sovradosaggio. L'elettrocardiogramma può rilevare arresto atriale, ritmo nodale, prolungamento del tempo di conduzione intraventricolare e progressiva bradicardia, con esito in fibrillazione ventricolare e/o arresto cardiaco. Il trattamento è sintomatico e dev'essere pronto, con immediato svuotamento dello stomaco provocando il vomito (a casa prima del trasporto in ospedale) o mediante lavanda gastrica fino a completo svuotamento dello stomaco. Il carbone attivato, se introdotto con tubo gastrico entro 30 minuti dall'ingestione delle compresse e seguito dalla lavanda gastrica, può ulteriormente inibire l'assorbimento del farmaco. Per essere efficace la dose di carbone attivo deve essere almeno 5 volte quella di idrossiclorochina ingerita. Le eventuali convulsioni devono essere controllate prima di tentare la lavanda gastrica. Se esse sono dovute a stimolazione cerebrale si può tentare di somministrare barbiturici ad azione ultrabreve; se invece sono dovute ad anossia si deve trattarle con somministrazione di ossigeno, respirazione artificiale, o, in caso di shock in ipotensione, mediante terapia con analettici circolatori. Data l'importanza del sostegno alla respirazione, può essere necessaria l'intubazione o la tracheotomia seguita, se necessario, dalla lavanda gastrica. Allo scopo di ridurre la concentrazione ematica dei 4-aminochinolinici è stata suggerita l'exsanguino-trasfusione. Un paziente che sopravvive alla fase acuta e sia asintomatico deve essere attentamente sorvegliato per almeno 6 ore. In casi tanto di iperdosaggio che di ipersensibilità si può ricorrere alla somministrazione forzata di liquidi e si può somministrare per pochi giorni una quantità adeguata di cloruro di ammonio (negli adulti, 8 g al giorno in dosi refratte) allo scopo di acidificare le urine per favorire l'aumento della escrezione urinaria.

Si deve tenere in considerazione la possibilità di somministrare diazepam per via parenterale in quanto alcuni studi hanno mostrato che questo trattamento consente di far regredire gli effetti cardiotossici della clorochina.

Se necessario instaurare sostegno alla respirazione e gestione dello shock.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiparassitario- Antireumatico, codice ATC: P01BA02

L'idrossiclorochina, antimalarico appartenente alla famiglia dei 4-aminochinolinici è un farmaco dotato anche di azione antireumatica a lento effetto.

L'azione terapeutica dell'idrossiclorochina si basa su diversi effetti farmacologici quali: interazione con i gruppi sulfidrilici, modulazione dell'attività enzimatica (in particolare fosfolipasi, NADH-citocromo C reductasi, colinesterasi, proteasi e idrolasi), fissazione al DNA; stabilizzazione delle membrane lisosomiali; inibizione della sintesi delle prostaglandine, della chemiotassi di polimorfonucleati e della fagocitosi; possibile interferenza con la produzione dell'interleuchina 1 da parte dei monociti e inibizione della liberazione di superossido da parte dei neutrofili. Sia l'effetto antireumatico che l'effetto antimalarico si possono spiegare in relazione alla concentrazione raggiunta nelle vescicole acide intracellulari e attraverso l'aumento del loro pH.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, si raggiunge il picco della concentrazione plasmatica o ematica in circa 3-4 ore. La biodisponibilità media orale assoluta è del 79% (DS 12%) in condizioni di digiuno. Il cibo non modifica la biodisponibilità orale dell'idrossiclorochina.

Distribuzione

L'idrossiclorochina ha un ampio volume di distribuzione (5500 L quando valutata nel sangue, 44000 L quando valutata nel plasma), dovuto all'esteso accumulo tissutale (come occhi, reni, fegato e polmoni) ed è stato dimostrato che si accumula nelle cellule del sangue, con un rapporto sangue-plasma di 7,2. Circa il 50% dell'idrossiclorochina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

L'idrossiclorochina è metabolizzata principalmente a N-desetilidrossiclorochina e ad altri due metaboliti in comune con clorochina, desetilclorochina e bidesetilclorochina. . In vitro, l'idrossiclorochina viene metabolizzata principalmente da CYP2C8, CYP3A4 e CYP2D6, nonché da FMO-1 e MAO-A, senza il coinvolgimento importante di un singolo CYP o enzima.

Eliminazione

L'idrossiclorochina presenta un profilo di eliminazione multifasico con una lunga emivita terminale che va da 30 a 50 giorni. Circa il 20-25% della dose di idrossiclorochina viene eliminata nelle urine come prodotto non modificato.

Dopo somministrazione orale cronica ripetuta di 200 mg e 400 mg di idrossiclorochina solfato una volta al giorno in pazienti adulti con lupus o artrite reumatoide, le concentrazioni medie allo stato stazionario erano rispettivamente di circa 450-490 ng/ml e 870-970 ng/ml nel sangue.

La farmacocinetica dell'idrossiclorochina si manifesta essere lineare nell'intervallo della dose terapeutica da 200 a 500 mg/die.

Interazioni farmacocinetiche

Effetto dell'idrossiclorochina su altri medicinali

In vitro, l'idrossiclorochina non ha il potenziale per inibire i CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. L'idrossiclorochina inibisce il CYP2D6 e il CYP3A4 *in vitro*. Uno studio di interazione ha dimostrato che l'idrossiclorochina è un lieve inibitore del CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).

In vitro, l'idrossiclorochina non ha un potenziale significativo per indurre i CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

In vitro, l'idrossiclorochina non ha inibito significativamente i principali trasportatori BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3. L'idrossiclorochina ad alte concentrazioni ha inibito la P-gp (vedere paragrafo 4.5). *In vitro*, l'idrossiclorochina ha il potenziale per inibire i trasportatori OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale non dovrebbe modificare significativamente la farmacocinetica dell'idrossiclorochina nei pazienti con insufficienza renale poiché l'idrossiclorochina viene principalmente metabolizzata e solo il 20-25% della dose di idrossiclorochina viene eliminata come farmaco immodificato nelle urine. L'esposizione all'idrossiclorochina può aumentare fino al 46% nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica dell'idrossiclorochina non è stato valutato in uno specifico studio farmacocinetico. Dato che l'idrossiclorochina è principalmente metabolizzata, si presume che l'esposizione all'idrossiclorochina aumenti nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

I dati disponibili limitati nei pazienti anziani con artrite reumatoide suggeriscono che le esposizioni all'idrossiclorochina rimangono nello stesso intervallo di quelle osservate nei pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'idrossiclorochina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Genotossicità/Carcinogenicità

Sulla base degli studi effettuati, l'idrossiclorochina non è risultata genotossica. Non sono disponibili adeguati studi non-clinici di carcinogenicità sull'idrossiclorochina.

Tossicità riproduttiva e sullo sviluppo

Ci sono dati limitati sulla teratogenicità dell'idrossiclorochina.

La clorochina è risultata teratogenica nei ratti dopo somministrazione a dosi sovratrapieutiche molto alte, cioè tra 250 e 1500 mg/kg, mostrando una mortalità fetale con un tasso del 25% e malformazioni oculari nel 45% dei feti nel gruppo 1000 mg/kg.

Studi autoradiografici hanno mostrato che, quando somministrata all'inizio o alla fine della gestazione, la clorochina si accumula negli occhi e nelle orecchie.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'azione dell'idrossiclorochina sulla fertilità.

Uno studio in ratti di sesso maschile, dopo trenta giorni di trattamento orale con 5 mg al giorno di clorochina, ha mostrato una riduzione del tasso di fertilità dei livelli di testosterone, del peso di testicoli, epididimo, vescicole seminali e prostata.

Il tasso di fertilità risultava anche diminuito in un altro studio sul ratto, dopo 14 giorni di trattamento intraperitoneale alla dose di 10 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, povidone, amido di mais, magnesio stearato, opadry OY-L-28900 (ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido, lattosio monoidrato)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister contenente 30 compresse rivestite da 200 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PLAQUENIL 200 mg compresse rivestite - AIC n° 013967056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Maggio 1959

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO