

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLAQUENIL 200 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una 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.

### 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 discoidale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**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.

Dosaggio 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 e verso i composti 4-aminochinolinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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 di impiego**

### *Avvertenze speciali*

Dopo trattamenti prolungati con dosi elevate di derivati chinolinici sono stati segnalati, in rari casi, disturbi del sistema nervoso periferico. E' 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:

- dosaggio giornaliero 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. E' 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).

#### 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 il dosaggio 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

Dati sperimentali hanno mostrato un potenziale rischio di indurre mutazioni genetiche (vedere sezione 5.3). Sono disponibili dati di carcinogenicità soltanto per una specie animale e per il farmaco progenitore clorochina, 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 suicidario*

Sono stati riportati casi molto rari di tendenze suicide in pazienti trattati con idrossiclorochina (vedere paragrafo 4.8).

#### *Disturbi extrapiramidali*

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

#### *Plaquenil compresse 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 di 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' $\alpha$ -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 riportati 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*

L'uso concomitante della cimetidina, un blando/moderato inibitore di diversi CYP inclusi CYP2C8 e CYP3A4, ha provocato un aumento di due volte dell'esposizione alla cloroquina. Per estrapolazione, per la similitudine della struttura e delle vie metaboliche di eliminazione tra idrossicloroquina e cloroquina, si potrebbe osservare un'interazione simile per l'idrossicloroquina. Si raccomanda cautela (ad es. monitoraggio delle reazioni avverse) quando forti o moderati inibitori del CYP2C8 e del CYP3A4 (come gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazolo, claritromicina, succo di pompelmo) sono somministrati in concomitanza.

È stata segnalata la mancanza di efficacia dell'idrossicloroquina 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 del CYP3A4 (come rifampicina, Erba di San Giovanni, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) sono somministrati in concomitanza.

*Effetti dell'idrossicloroquina su altri medicinali:*

**Substrati della P-glicoproteina**

Il potenziale inibitorio dell'idrossicloroquina sui substrati P-gp non è stato valutato. Osservazioni *in vitro* mostrano che tutte le altre aminochinoline testate inibiscono il P-gp. Pertanto, è possibile un aumento delle concentrazioni dei substrati P-gp quando l'idrossicloroquina viene somministrata in concomitanza. Un aumento del livello di ciclosporina plasmatica è stato segnalato quando la ciclosporina e l'idrossicloroquina sono state co-somministrate. È stato segnalato aumento dei livelli sierici di digossina quando la digossina e l'idrossicloroquina 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, ciclosporina, dabigatran) sono somministrati in concomitanza.

**Substrati del CYP2D6**

Nei pazienti trattati con idrossicloroquina e una dose singola di metoprololo, farmaco metabolizzato dal CYP2D6, la C<sub>max</sub> e l'AUC del metoprololo sono aumentate di 1,7 volte, il che suggerisce che l'idrossicloroquina 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).

**Praziquantel**

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Gravidanza**

Per l'idrossicloroquina sono disponibili soltanto dati preclinici limitati, quindi si considerano i dati della cloroquina, sulla base della similitudine di struttura e proprietà farmacologiche dei due prodotti.

In studi sull'animale con la cloroquina è stata evidenziata tossicità relativa allo sviluppo embriofetale con alte dosi, dosi sovraterapeutiche (da 250 a 1500 mg/kg di peso corporeo). Dati preclinici mostrano un potenziale rischio di genotossicità in alcuni sistemi di test. (vedere sezione 5.3)

Alcuni studi con l'idrossiclorochina, quando utilizzata per terapie a lungo termine ad alti dosaggi per malattie autoimmuni non hanno rilevato un aumento del rischio statisticamente significativo di malformazioni congenite o di risultati infruttuosi di gravidanza.

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

#### *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 riduce la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati nell'uomo.

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

Si sconsiglia la guida e l'uso di 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 il dosaggio.

### **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: psicosi, tendenze suicide, 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 scotomatosata 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: rash cutanei; 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: eruzioni bollose compresi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), fotosensibilità, dermatite esfoliativa, esantema acuto pustoloso generalizzato (AGEP).

AGEP deve essere distinto 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. E' 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'exsanguinotrasfusione. 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 cloroquina.

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 reduttasi, 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 neutrofilo. 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%).

### *Distribuzione*

L'idrossiclorochina ha un ampio volume di distribuzione dovuto all'esteso accumulo tessutale (5500 L quando valutata nel sangue, 44000 L quando valutata nel plasma), 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. Per estrapolazione dalla clorochina, l'idrossiclorochina potrebbe essere metabolizzata *in vitro* dagli stessi CYP della clorochina e cioè CYP2C8 e CYP3A e in misura minore dal CYP2D6.

Dopo somministrazione orale cronica ripetuta di 200 mg e 400 mg di idrossiclorochina solfato una volta al giorno nei 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.

Le previsioni da studi di farmacocinetica a dose singola indicano che lo stato stazionario delle concentrazioni ematiche viene raggiunto entro 4 mesi dal trattamento.

### *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.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Per l'idrossiclorochina sono disponibili soltanto dati preclinici limitati, quindi vengono presi in considerazione i dati della clorochina, sulla base delle proprietà farmacologiche e della similitudine di struttura dei due principi attivi.

### **GENOTOSSICITÀ**

Ci sono dati limitati sulla genotossicità dell'idrossiclorochina.

La cloroquina, come riportato in letteratura, è un debole agente genotossico che può provocare sia mutazioni genetiche che rotture cromosoma/DNA. I meccanismi possono coinvolgere l'intercalazione del DNA o l'induzione dello stress ossidativo. Le pubblicazioni riportano risultati sia positivi che negativi nel saggio *in vitro* di mutazione genetica inversa con l'utilizzo di batteri (Ames test) e negli studi *in vivo* che utilizzano i roditori (scambio tra cromatidi fratelli in cellule di midollo osseo di topo, anomalia cromosomica delle cellule di midollo osseo di topo e rotture del filamento del DNA nel ratto in più organi quando agli animali veniva data una dose per via intraperitoneale). Questi effetti cromosomici non sono stati osservati quando la cloroquina era somministrata agli animali per via orale (cioè la via terapeutica di somministrazione).

#### CARCINOGENICITÀ

Non ci sono dati sulla carcinogenicità dell'idrossicloroquina.

In uno studio di 2 anni con cloroquina nei ratti, non sono stati riscontrati né incrementi neoplastici né cambiamenti proliferativi. Non sono stati effettuati studi sui topi. Negli studi di tossicità subcronica non ci sono stati cambiamenti proliferativi.

#### TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA E SULLO SVILUPPO

Ci sono dati limitati sulla teratogenicità dell'idrossicloroquina.

La cloroquina è risultata teratogenica nei ratti dopo somministrazione a dosi sovraterapeutiche 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 cloroquina si accumula negli occhi e nelle orecchie.

#### Fertilità

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

Uno studio in ratti di sesso maschile, dopo trenta giorni di trattamento orale con 5 mg al giorno di cloroquina, 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 sono note incompatibilità farmaceutiche.

### 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.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n° 013967056

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19.5.1959

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**