

# Плаквенил

## Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "HCQ" на одной стороне и "200" - на другой.

## Состав

1 таб.	
гидроксихлорохина сульфат	200

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, повидон K25, крахмал кукурузный, магния стеарат, опадрай OY--28900 (гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (E171), лактозы моногидрат).

## Упаковка

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

## Фармакологическое действие

Плаквенил обладает противомаларийными свойствами, а также оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при хронической дискоидной или системной красной волчанке (СКВ) и остром и хроническом ревматоидном артрите. Механизм его действия при малярии, СКВ и ревматоидном артрите до конца не известен.

Гидроксихлорохин обладает свойствами умеренного иммуносупрессора, подавляя синтез ревматоидного фактора и компонентов реакции острой фазы. Он также накапливается в лейкоцитах, стабилизируя лизосомальные мембраны, и подавляет активность многих ферментов, в т.ч. коллагеназы и протеаз, которые вызывают распад хряща.

Эффективность при СКВ и ревматоидном артрите связана со следующими противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами гидроксихлорохина:

- повышение внутриклеточного pH приводит к замедлению антигенного ответа и уменьшает связывание пептидов рецепторов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ); меньшее



количество рецепторов антиген-ГКГ достигает поверхности клетки, что приводит к снижению аутоиммунного ответа;

- снижение активности фосфолипазы А2 при высоких концентрациях, лизосомальных ферментов;
- снижение концентраций цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, ведущее к уменьшению клинических и лабораторных показателей аутоиммунного ответа; т.к. отсутствует нарушение синтеза интерферона гамма, эти эффекты могут быть связаны с селективным воздействием на цитокины;
- ингибирование пре- и/или посттранскрипции ДНК и РНК.

Препарат активно подавляет бесполое эритроцитарные формы, а также гаметы *Plasmodium vivax* и *Plasmodium malariae*, которые исчезают из крови почти одновременно с бесполовыми формами. Плаквенил не действует на гаметы *Plasmodium falciparum*.

Не эффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также не активен в отношении внеэритроцитарных форм *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale* и поэтому не может предупредить заражение этими микроорганизмами при назначении в профилактических целях, а также не способен предотвратить рецидив заболевания, вызванного этими возбудителями.

### *Фармакокинетика*

#### *Всасывание*

После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. У здоровых добровольцев после однократной дозы 400 мг Стах гидроксихлорохина в плазме крови достигалась через 1.83 ч и колебалась от 53 до 208 нг/мл.

#### *Распределение*

Связывание с белками плазмы - 45%.

Неизмененный препарат и его метаболиты хорошо распределяются в организме.  $V_d$  составляет 5-10 л/кг. Гидроксихлорохин накапливается в тканях с высоким уровнем обмена - в печени, почках, легких, селезенке (в этих органах концентрация превышает плазменную в 200-700 раз), в ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах, а также в сетчатке глаза и тканях, богатых меланином.

Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер, в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке.

#### *Метаболизм*

В печени гидроксихлорохин частично превращается в активные этилированные метаболиты.

#### *Выведение*

Среднее значение T<sub>1/2</sub> из плазмы варьирует в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата следующим образом: 5.9 ч (от достижения С<sub>max</sub> до 10 ч), 26.1 ч (от 10 до 48 ч) и 299 ч (от 48 до 504 ч).

Гидроксихлорохин и его метаболиты выводятся в основном с мочой и в меньшей степени с желчью. Выведение препарата медленное, терминальный T<sub>1/2</sub> составляет около 50 дней (из цельной крови) и 32 дня (из плазмы). За 24 ч с мочой выводится 3% от введенной дозы препарата.

### **Плаквенил, показания к применению**

- ревматоидный артрит;
- ювенильный ревматоидный артрит;
- красная волчанка (системная и дискоидная);
- малярия (за исключением вызванной хлорохинрезистентными штаммами *Plasmodium falciparum*)
- для профилактики и лечения острых приступов малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*, а также чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*;
- для радикального лечения малярии, вызванной чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к производным 4-аминохинолина;
- ретинопатия;
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за присутствия в составе препарата лактозы).
- детский возраст при необходимости длительной терапии (у детей имеется повышенный риск развития токсических эффектов);
- детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг).

*С осторожностью:*

- зрительные расстройства (снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения, сужение полей зрения), одновременный прием препаратов, способных вызывать неблагоприятные офтальмологические реакции (опасность прогрессирования ретинопатии и зрительных расстройств);
- гематологические заболевания (в т.ч. и в анамнезе);
- тяжелые неврологические заболевания, психозы (в т.ч. и в анамнезе);
- поздняя кожная порфирия (риск обострения), псориаз (риск усиления кожных проявлений заболевания), одновременный прием препаратов, способных вызывать кожные реакции;
- почечная недостаточность и/или печеночная недостаточность, гепатит, одновременный прием препаратов, способных неблагоприятно влиять на функцию печени и/или почек (при тяжелых нарушениях функции почек или печени доза должна подбираться под контролем плазменных концентраций гидроксихлорохина);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- тяжелые желудочно-кишечные заболевания;
- гиперчувствительность к хинину (возможность перекрестных аллергических реакций).

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Гидроксихлорохин проникает через плаценту. В отношении его применения во время беременности данные ограничены. Следует отметить, что 4-аминохинолины в терапевтических дозах могут вызывать внутриутробные повреждения ЦНС, в т.ч. слухового нерва (нарушения со стороны слуха и вестибулярного аппарата, врожденная глухота), кровоизлияния в сетчатку глаза и аномальную пигментацию сетчатки. Поэтому следует избегать применения гидроксихлорохина при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Следует тщательно взвешивать необходимость применения препарата во время кормления грудью, т.к. показано, что он в небольших количествах выделяется в материнское молоко, а маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов.

### **Способ применения и дозы**

**Примечание:** все дозы приведены для гидроксихлорохина сульфата, и не эквивалентны дозам для основания.

Внутри, во время еды или запивая стаканом молока.

*Лечение РА.* Гидроксихлорохин обладает кумулятивной активностью. Для проявления его терапевтического действия необходимо несколько недель приема препарата, в то время как побочные эффекты могут проявляться относительно рано. Необходимый терапевтический эффект развивается после нескольких месяцев приема препарата. В случае отсутствия объективного улучшения в состоянии больного в течение 6 мес приема гидроксихлорохина, применение препарата следует прекратить.

Взрослым (включая лиц пожилого возраста) следует принимать минимальные эффективные дозы. Они не должны превышать 6,5 мг/кг/сут (рассчитывается по «идеальной» массе тела, а не по реальной массе тела) и могут составлять или 200, или 400 мг/сут.

У пациентов, способных принимать 400 мг ежедневно

Первоначально — по 400 мг ежедневно, в несколько приемов. При достижении очевидного улучшения состояния доза может быть снижена до 200 мг. При уменьшении эффекта поддерживающая доза может быть увеличена до 400 мг.

Детям. Следует использовать минимальную эффективную дозу. Доза не должна превышать 6,5 мг/кг (исходя из «идеальной» массы тела). Поэтому таблетки 200 мг не подходят для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг.

Использование препарата Плаквенил для комбинированной терапии РА. Плаквенил может безопасно использоваться в комбинации с ГКС, салицилатами, НПВП, метотрексатом и другими терапевтическими средствами второго ряда. После нескольких недель применения препарата Плаквенил дозы ГКС и салицилатов могут быть уменьшены или может быть прекращен прием этих препаратов. Дозы ГКС должны снижаться постепенно каждые 4–5 дней: доза кортизона — не более чем на 5–15 мг, доза гидрокортизона — не более чем на 5–10 мг, доза преднизолона и преднизона — не более чем на 1–2,5 мг, доза метилпреднизолона и триамцинолона — не более чем на 1–2 мг и дексаметазона — не более чем на 0,25–0,5 мг.

*Лечение СКВ.* Первоначальная средняя доза у взрослых составляет 400 мг 1 или 2 раза в сутки. Он должен назначаться в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от реакции пациента. Для продолжительной поддерживающей терапии достаточно применение препарата в меньшей дозе — от 200 до 400 мг.

#### *Лечение малярии*

Профилактика острых приступов малярии, вызванных *P. malariae*, и чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*

Взрослым — 400 мг еженедельно в один и тот же день недели.

Детям еженедельная доза составляет 6,5 мг/кг (для расчета берется «идеальная» масса тела), однако вне зависимости от массы тела она не должна превышать дозу для взрослых.

Если условия позволяют, то профилактическую терапию следует начинать за 2 нед до въезда в эндемичную зону. Если это невозможно, то можно назначить начальную двойную (нагрузочную) дозу: взрослым — 800 мг, детям — 12,9 мг/кг «идеальной» массы тела (но не более 800 мг), разделенную на два приема с 6-часовым интервалом. Профилактическое лечение следует продолжать в течение 8 нед после выезда из эндемичной зоны.

#### *Лечение острых приступов малярии*

Для взрослых за начальной дозой 800 мг следует доза 400 мг через 6 или 8 ч, а затем — по 400 мг в 2 последующих дня (в общей сложности — 2 г гидроксихлорохина сульфата).

*Альтернативный способ лечения:* была доказана также эффективность однократного приема 800 мг.

Дозы для взрослых могут быть также рассчитаны по «идеальной» массе тела, аналогично расчету доз у детей (см. ниже).

Для детей суммарная доза 32 мг/кг «идеальной» массы тела (но не выше 2 г) назначается в течение 3 дней следующим образом:

первая доза — 12,9 мг/кг (однократный прием не более 800 мг); вторая доза — 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 6 ч после первой; третья доза — 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 18 ч после второй дозы; четвертая доза — 6,5 мг/кг (не более 400 мг) через 24 ч после третьей дозы.

*Радикальное лечение малярии, вызванной Plasmodium malariae и Plasmodium vivax*

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

### **Побочные действия**

*Со стороны органа зрения:* может развиваться, хотя и редко, ретинопатия с изменениями пигментации и дефектами в полях зрения. В ранней форме эти явления обычно обратимы после прекращения приема гидроксихлорохина. Если состояние остается недиагностированным и поражения сетчатки продолжают развиваться дальше, то может возникнуть риск их прогрессирования даже после отмены препарата.

Изменения сетчатки вначале могут быть бессимптомными, или проявляться скотомами парацентрального или периферического типов, переходящими скотомами и нарушениями цветового зрения.

Возможны изменения роговицы, включая отек и помутнение. Они могут быть бессимптомными или вызывать такие нарушения зрения, как появление ореолов, нечеткость зрения или фотофобия. При прекращении лечения эти изменения могут подвергнуться обратному развитию.

Также могут возникать нарушения зрения, связанные с нарушениями аккомодации, являющиеся дозозависимыми и обратимыми.

*Со стороны кожных покровов:* иногда встречаются кожные высыпания; описаны также зуд, изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алопеция. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения. Сообщалось о развитии буллезной сыпи, включая очень редкие случаи мультиформной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона, фоточувствительности и отдельных случаев эксфолиативного дерматита.

Очень редкие случаи острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) необходимо отличать от псориаза, хотя гидроксихлорохин может провоцировать и обострение псориаза. ОГЭП может сопровождаться повышением температуры и гиперлейкоцитозом. После отмены препарата исход обычно благоприятный.

*Со стороны ЖКТ:* тошнота, диарея, анорексия, боли в животе и редко рвота. Эти симптомы обычно проходят сразу же после снижения дозы или отмены препарата.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* при длительном применении в больших дозах возможно развитие гепатотоксического действия. Есть сообщения о единичных случаях нарушений функции печени и нескольких случаях внезапно развившейся печеночной недостаточности.

*Со стороны ЦНС:* нечасто — головокружение, шум в ушах, потеря слуха, головная боль, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, психозы, судороги, мышечная слабость, атаксия.

*Со стороны периферической нервной системы и мышц:* отмечены случаи миопатии скелетных мышц или нейромиопатии, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных мышечных групп. Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но для полного восстановления может потребоваться несколько месяцев. Одновременно могут наблюдаться слабые сенсорные изменения, подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* имеются редкие сообщения о развитии кардиомиопатии.

Хроническая кардиальная токсичность может быть заподозрена при обнаружении нарушений проводимости (блокада ножек пучка Гиса/нарушение AV проводимости) или гипертрофии обоих желудочков. При отмене препарата возможно обратное развитие этих изменений.

*Со стороны органов кроветворения:* редко отмечались случаи угнетения костномозгового кроветворения. Сообщалось о редких случаях анемии, в т.ч. апластической, агранулоцитоза, лейкопении и тромбоцитопении.

Гидроксихлорохин может провоцировать или вызывать обострение порфирии.

*Со стороны иммунной системы:* крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.

### **Особые указания**

Токсическое воздействие на сетчатку является в значительной степени дозозависимым. Частота возникновения ретинопатии при применении доз до 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела является небольшой. Превышение рекомендованной суточной дозы резко увеличивает риск развития ретинопатии и ускоряет ее появление.

Перед началом длительного курса лечения препаратом следует провести тщательное обследование обоих глаз. Обследование должно включать определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценку цветового зрения и полей зрения. Во время терапии такое обследование должно проводиться не реже 1 раза в 6 мес.

Обследование должно быть более частым в следующих ситуациях:

- при суточной дозе, превышающей 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела (у тучных больных использование абсолютной массы тела для расчета дозы может привести к передозировке);
- при почечной недостаточности;
- при суммарной дозе свыше 200 г;
- у лиц пожилого возраста;
- при сниженной остроте зрения.

При возникновении любых зрительных расстройств (снижение остроты зрения, изменение цветового зрения) препарат следует немедленно отменить и вести тщательное наблюдение за состоянием зрения пациента, т.к. изменения сетчатки (и зрительные расстройства) могут прогрессировать даже после отмены препарата.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении гидроксихлорохина больным с заболеваниями печени и почек, у которых может потребоваться снижение доз препарата, а также в связи с возможностью воздействия препарата на функцию этих органов (при тяжелых нарушениях функции почек или печени доза должна подбираться под контролем плазменных концентраций гидроксихлорохина).

У больных, получающих длительное лечение, периодически следует проводить полный анализ крови, при возникновении гематологических нарушений гидроксихлорохин должен быть отменен.

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

Все больные, длительно получающие препарат, должны периодически обследоваться у невролога в отношении функций скелетных мышц и выраженности сухожильных рефлексов. При возникновении слабости в мышцах препарат следует отменить.

### *При малярии*

Плаквенил неэффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также неактивен в отношении внеэритроцитарных форм *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale* и поэтому не может предупредить заражение этими микроорганизмами при его назначении с целью профилактики острых приступов малярии, а также не может предотвратить рецидива заболевания, вызванного этими возбудителями.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, связанные с повышенной опасностью. Больные должны соблюдать осторожность при вождении транспорта или выполнении работ, требующих повышенного внимания, т.к. гидроксихлорохин может нарушать аккомодацию и четкость видения. Если это состояние не проходит само по себе, доза может быть временно снижена.

### **Лекарственное взаимодействие**

*Дигоксин.* Сообщалось о том, что гидроксихлорохин способен увеличивать плазменные концентрации дигоксина, поэтому, во избежание развития гликозидной интоксикации при одновременном приеме этих препаратов, необходимо снижать дозу дигоксина под контролем его плазменных концентраций.

*Препараты, используемые для лечения сахарного диабета.* Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств, может потребоваться уменьшение доз этих гипогликемических препаратов при начале приема гидроксихлорохина.

*Антациды.* Могут уменьшать абсорбцию гидроксихлорохина. Поэтому при одновременном применении антацидов и гидроксихлорохина интервал между их приемом должен составлять не менее 4 ч.

У гидроксихлорохина также нельзя исключить перечисленных ниже взаимодействий с другими ЛС, которые были описаны для хлорохина, но пока не наблюдались при приеме гидроксихлорохина.

*Аминогликозиды.* Потенцирование их прямого блокирующего действия на нервно-мышечную передачу.

*Циметидин.* Подавляет метаболизм антималярийных препаратов, что может привести к повышению их плазменных концентраций и увеличить риск развития их побочных эффектов, особенно токсических.

*Неостигмин и пиридостигмин.* Антагонизм действия.

Любая интрадермальная человеческая диплоидно-клеточная вакцина против бешенства. Уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства.

### **Передозировка**

Передозировка 4-аминохинолинов особенно опасна у детей, даже 1–2 г препарата могут привести к смертельному исходу.

*Симптомы:* головная боль, нарушения зрения, коллапс, судороги, гипокалиемия, нарушения ритма и проводимости, за которыми следует остановка сердца и дыхания.

*Лечение:* т.к. эти эффекты могут развиваться очень быстро после принятия большой дозы препарата, в этих случаях следует немедленно начинать проведение соответствующих мер. Должна быть немедленно проведена индукция рвоты или промывание желудка через зонд. Для замедления абсорбции — назначение активированного угля в дозе, как минимум в 5 раз превышающей принятую дозу препарата. Целесообразно парентеральное введение диазепама (описано уменьшение кардиотоксичности хлорохина на его фоне).

При необходимости следует проводить искусственную вентиляцию легких и противошоковую терапию.

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

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

### **Срок годности**

3 года.

*Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.*