

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novidin, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana produktu leczniczego Novidin zawiera 400 mg hydroksychlorochiny siarczanu (co odpowiada 310 mg hydroksychlorochiny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki 400 mg są białe, z linią podziału, podłużne, obustronnie wypukłe, o wymiarach około 14 mm długości x 7 mm szerokości x 6 mm wysokości.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Novidin jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- zapobieganiu i leczeniu niepowikłanej malarii wywołanej przez wrażliwe gatunki plazmodium, jako alternatywa dla chlorochiny (jeżeli leczenie pierwszego rzutu jest nieodpowiednie lub niedostępne) (patrz punkty 4.4 oraz 5.1);
- leczeniu objawowym reumatoidalnego zapalenia stawów;
- leczeniu toczenia rumieniowatego krążkowego i toczenia rumieniowatego układowego;
- leczeniu fotodermatoz.

Novidin jest wskazany do stosowania u młodzieży (w wieku od 12 lat) oraz u dzieci w wieku od 6 do 11 lat (idealna masa ciała ≥ 31 kg) w:

- leczeniu toczenia rumieniowatego krążkowego;
- leczeniu toczenia rumieniowatego układowego;
- leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (w połączeniu z innymi metodami leczenia);
- zapobieganiu i leczeniu niepowikłanej malarii wywołanej przez wrażliwe gatunki plazmodium, jako alternatywa dla chlorochiny (jeżeli leczenie pierwszego rzutu jest nieodpowiednie lub niedostępne).

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych i lokalnych informacji o występowaniu oporności na leki przeciwmalaryczne. Oficjalne wytyczne obejmują zwykle wytyczne WHO oraz wytyczne organów zdrowia publicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do hydroksychlorochiny siarczanu, nie do hydroksychlorochiny. Zastosowane dawkowanie powinno być uzależnione od masy ciała. W przypadku pacjentów z nadwagą dawkę należy dobierać w oparciu o idealną, a nie rzeczywistą masę ciała. Zastosowanie dawkowania w oparciu o rzeczywistą masę ciała u pacjentów z nadwagą może doprowadzić do przedawkowania.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli:

Początkowo stosuje się 400 do 600 mg na dobę, później dawkę podtrzymującą 200 do 400 mg na dobę.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dzieci i młodzież:

Należy zastosować minimalną skuteczną dawkę, która nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg masy ciała na dobę w oparciu o idealną masę ciała lub 400 mg na dobę (w zależności od tego, która z tych wartości jest mniejsza).

Toczeń rumieniowaty układowy i krążkowy

Dorośli i młodzież:

Początkowo stosuje się 400 do 600 mg na dobę, później jako dawkę podtrzymującą 200 do 400 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca:

Masa ciała	mg hydroksychlorochiny na dobę
31-49 kg	200 mg
50-64 kg	200 mg jednego dnia, kolejnego dnia 400 mg, następnie ponownie 200 mg jednego dnia, itd.
≥ 65 kg	400 mg

Dzieci i młodzież

Należy zastosować minimalną skuteczną dawkę, która nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg masy ciała na dobę w oparciu o idealną masę ciała.

Fotodermatozy

Dorośli:

400 mg na dobę w pojedynczej dawce.

Leczenie należy prowadzić wyłącznie w okresach maksymalnej ekspozycji na światło.

Profilaktyka malarii.

Produkt leczniczy powinien być przyjmowany w ten sam dzień tygodnia, w każdym tygodniu terapii.

W rejonach endemicznych *Plasmodium ovale* i (lub) *Plasmodium vivax* wskazane jest jednoczesne stosowanie profilaktyki prymachiny fosforanem w ostatnich dwóch tygodniach terapii lub bezpośrednio po zakończeniu profilaktyki hydroksychlorochiną (patrz punkt 4.4).

Dorośli:

400 mg (1 tabletka) raz na tydzień.

Profilaktyka powinna rozpocząć się na tydzień przed przybyciem na obszar dotknięty malarią i trwać co najmniej przez cztery tygodnie po wyjeździe z tego obszaru.

Dzieci i młodzież:

Profilaktyka powinna rozpocząć się na dwa tygodnie przed przybyciem na obszar dotknięty malarią i trwać co najmniej przez cztery tygodnie po wyjeździe z tego obszaru. W przypadku profilaktyki malarii u dzieci należy unikać długotrwałego stosowania tego produktu leczniczego.

Tygodniowa dawka profilaktyczna wynosi 6,5 mg na kg masy ciała, dawka ta nie powinna przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych, niezależnie od masy ciała.

Leczenie niepowikłanej malarii

W przypadku udokumentowanych zakażeń *Plasmodium ovale* i (lub) *Plasmodium vivax* do całkowitego leczenia radykalnego należy włączyć prymachiny fosforan (patrz punkt 4.4).

Dorośli:

Początkowo stosuje się 800 mg (2 tabletki), po 6 godzinach 400 mg (1 tabletka), a następnie 400 mg (1 tabletka) na dobę przez kolejne 2 dni lub 3 dni w przypadku osób o masie ciała powyżej 60 kg.

Dzieci i młodzież:

Młodzież (w wieku od 12 lat) oraz dzieci w wieku ≥ 6 lat (≥ 31 kg):

Podczas 2 dni leczenia należy podać maksymalną dawkę terapeutyczną wynoszącą 30 mg/kg masy ciała, w oparciu o idealną masę ciała, postępując zgodnie z następującymi instrukcjami:

Początkowo: 13 mg/kg masy ciała (nie przekraczając 800 mg).

Druga dawka: 6,5 mg/kg masy ciała (nie przekraczając 400 mg) po 6 godzinach.

Trzecia dawka: 6,5 mg/kg masy ciała (nie przekraczając 400 mg), po 24 godzinach od podania pierwszej dawki,

Czwarta dawka: 6,5 mg/kg masy ciała (nie przekraczając 400 mg), po 48 godzinach od podania pierwszej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby można odpowiednio dostosować dawkę.

Dzieci i młodzież

Należy stosować minimalną skuteczną dawkę i nie przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych, niezależnie od masy ciała. Hydroksychlorochina jest przeciwwskazana u dzieci w wieku < 6 lat (idealna masa ciała < 31 kg) (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjąć bez rozgryzania, z posiłkiem lub ze szklanką mleka. Nie należy żuć tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Retinopatia, makulopatia;
- Nadwrażliwość na związki 4-aminochinolinowe;

Hydroksychlorochina jest przeciwwskazana u dzieci w wieku poniżej 6 lat (< 31 kg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oka

Przed rozpoczęciem przedłużonego leczenia każdy pacjent powinien przejść badanie okulistyczne w celu sprawdzenia ostrości wzroku i widzenia barwnego, zbadania centralnego pola widzenia i przeprowadzenia oftalmoskopii. Badania te należy powtarzać co najmniej raz na kwartał.

Pacjenci z ostrością wzroku mniejszą niż 0,8, dzieci oraz pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni zostać zbadani przez okulistę przed rozpoczęciem leczenia.

Badania okulistyczne należy przeprowadzać częściej i dostosować indywidualnie do pacjenta w następujących sytuacjach:

- dawka dobową przekracza 6,5 mg/kg idealnej masy ciała (beztłuszczowej masy ciała). Zastosowanie całkowitej masy ciała jako wskazówki dotyczącej dawkowania może spowodować przedawkowanie u osób otyłych (patrz punkt 4.2);
- niewydolność nerek;
- dawka skumulowana wynosi więcej niż 200 g;
- podeszły wiek;
- zmniejszenie ostrości widzenia.

Należy natychmiast przerwać stosowanie tego produktu leczniczego u każdego pacjenta, u którego wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia widzenia (zaburzenia ostrości widzenia, zaburzenia widzenia barwnego). Należy nadal obserwować pacjenta, w celu wykrycia ewentualnego pogarszania się tych zaburzeń. Zmiany w obrębie siatkówki (zaburzenia widzenia) mogą postępować nawet po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia zmian patologicznych w siatkówce w przypadku przyjmowania 4-aminochinolin wydaje się być związane z dawkowaniem i prawdopodobnie zwiększa się po przekroczeniu zalecanych dawek. Ryzyko uszkodzenia siatkówki jest niskie podczas stosowania dawek dobowych nie przekraczających 6,5 mg/kg masy ciała. Przekroczenie zalecanej dawki dobowej znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia toksycznego wpływu hydroksychlorochiny na siatkówkę. W przypadku wystąpienia retinopatii należy bezzwłocznie przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Powinny zostać zastosowane środki zapobiegawcze, takie jak zmniejszenie ekspozycji na światło u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy (badania na szczurach wykazały, że hydroksychlorochina gromadzi się w oku).

W przypadku długotrwałego leczenia należy utrzymać możliwie jak najniższą dawkę dobową, z jedną całkowitą dawką podtrzymującą wynoszącą 400 mg na dobę/rok jako górną granicą, co odpowiada 6 mg/kg masy ciała.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny z produktami leczniczymi o znanym działaniu toksycznym na siatkówkę, takimi jak tamoksyfen.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia hydroksychlorochiną u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi;
- ze schorzeniami neurologicznymi;
- ze schorzeniami hematologicznymi;
- z nadwrażliwością na chininę;
- z zaburzeniami przewodnictwa w mięśniu sercowym;
- z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- z porfirią;
- z padaczką;
- jednocześnie stosujących leki potencjalnie nefrotoksyczne lub hepatotoksyczne;
- z wcześniej istniejącą łuszczycą;
- w okresie ciąży oraz karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać trzech lat, chyba że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Hipoglikemia

Wykazano, że hydroksychlorochina powoduje ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, co może zakończyć się zgonem pacjentów stosujących lub niestosujących leki przeciwcukrzycowe. Należy ostrzec pacjentów leczonych hydroksychlorochiną o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i związanych z nią objawów klinicznych. U pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi hipoglikemię podczas leczenia hydroksychlorochiną, należy sprawdzić stężenie glukozy we krwi i w razie potrzeby zweryfikować leczenie.

Wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że u niektórych pacjentów hydroksychlorochina wydłuża odstęp QTc. Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, stany proarytmiczne, np. bradykardia (<50 uderzeń/min),
- komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie,
- niewyrównana hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia,
- oraz podczas jednoczesnego podawania z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, niekiedy zakończonych zgonem.

Wielkość wydłużenia odstępu QT może wzrosnąć wraz ze wzrostem stężenia substancji czynnej, dlatego nie należy przekraczać zalecanej dawki (patrz także punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią objawy niemiarowości serca, należy przerwać leczenie i wykonać EKG.

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną zgłaszano przypadki kardiomiopatii, niekiedy zakończonej zgonem (patrz punkty 4.8 i 4.9). Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych kardiomiopatii. Jeśli podczas leczenia hydroksychlorochiną wystąpią objawy kardiomiopatii, leczenie należy przerwać. W razie rozpoznania zaburzeń przewodzenia (blok odnogi pęczka Hisa/blok przedsionkowo-komorowy serca) oraz przerostu dwukomorowego, należy wziąć pod uwagę przewlekłą toksyczność (patrz punkt 4.8).

Hepatotoksyczność

Podczas przyjmowania produktu Novidin zgłaszano ciężkie przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (PUW) (ang. *drug-induced liver injury* DILI), w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, zastoinowe uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane wątrobowokomórkowe/cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz piorunująca niewydolność wątroby (w tym przypadki śmiertelne).

Czynniki ryzyka mogą obejmować istniejącą wcześniej chorobę wątroby lub stany predysponujące, takie jak niedobór dekarboksylazy uroporfirynogenu lub jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych.

U pacjentów zgłaszających objawy, które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę kliniczną i pomiary parametrów czynnościowych wątroby. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.8) lekarze powinni ocenić stosunek korzyści do ryzyka wynikający z kontynuacji leczenia.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Inne obserwacje związane z długotrwałym stosowaniem

W przypadku długotrwałego leczenia dobową dawkę powinna być możliwie jak najniższa. Górna granica to 400 mg/dzień/rok, co odpowiada 6 mg/kg masy ciała.

Należy również zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy jest stosowany:

- u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek oraz pacjentów przyjmujących leki wpływające na te narządy. Dawkowanie należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, neurologicznymi lub krwi.

Zaleca się również ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na chininę, z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, z porfirią skórą późną (porphyria cutanea tarda), która może ulec zaostrzeniu przez hydroksychlorochinę, oraz u pacjentów z łuszczycą, ponieważ może zwiększać się ryzyko reakcji skórnych.

Pacjenci leczeni długotrwanie powinni okresowo wykonać badanie krwi (pełna morfologia krwi (FBC)) i jeśli wystąpią nieprawidłowości, należy przerwać leczenie hydroksychlorochiną (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów leczonych długotrwanie powinno się poddać okresowym badaniom czynności mięśni szkieletowych i odruchów ze ścięgien. W przypadku wystąpienia osłabienia lek należy odstawić (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia układu nerwowego

Pacjenci, u których zdiagnozowano padaczkę powinni być regularnie monitorowani.

Podczas leczenia hydroksychlorochiną mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.8).

Zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne

U niektórych pacjentów leczonych hydroksychlorochiną notowano zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne (patrz punkt 4.8). Zaburzenia psychiczne, stanowiące działanie niepożądane, zwykle występowały w ciągu miesiąca po rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną i występowały także u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono takich zaburzeń. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zgłosił się po pomoc medyczną, jeśli w trakcie leczenia wystąpią u niego objawy zaburzeń psychicznych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.

Hydroksychlorochiny nie należy stosować z produktami leczniczymi zawierającymi sole złota lub fenylobutazon ze względu na ryzyko wystąpienia zapalenia skóry.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W trakcie leczenia hydroksychlorochiną notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN). Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja skórna, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ te choroby mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o ciężkich reakcjach skórnych, należy natychmiast przerwać leczenie hydroksychlorochiną i rozważyć inne leczenie.

Ototoksyczność

Ototoksyczność związana ze stosowaniem hydroksychlorochiny występuje bardzo rzadko, ale może być nieodwracalna (patrz punkt 4.8). Na początku leczenia lekarze powinni poinformować wszystkich pacjentów o takim ryzyku i rozważyć monitorowanie pacjentów z wcześniejszymi lub współistniejącymi przyczynami zaburzeń narządu słuchu i równowagi.

Malaria

Hydroksychlorochina nie jest skuteczna przeciwko opornym na chlorochinę szczepom *P. falciparum*, nie działa również na pozaerytrocytarne formy *P. vivax* i *P. ovale*.

Podczas leczenia malarii należy wziąć pod uwagę, że hydroksychlorochina powinna być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami, w przypadku krajów, gdzie występuje oporność na chlorochinę.

W celu uniknięcia nawrotów oraz ze względu na skuteczność terapii przeciwko pozaerytrocytarnym formom w wątrobie (hipnozoitom), w zapobieganiu oraz leczeniu zakażeń *Plasmodium ovale* i (lub) *Plasmodium vivax* należy stosować jednocześnie hydroksychlorochinę oraz prymachiny fosforan (patrz punkt 4.2).

Reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy

W przypadku hydroksychlorochiny występuje efekt kumulacji działania, w związku z czym wystąpienie efektu terapeutycznego w przypadku leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów lub toczenia rumieniowatego układowego może potrwać kilka tygodni. Dlatego też szybko mogą pojawić się działania niepożądane.

Skuteczność leczenia można ocenić między 4 a 12 tygodniem stosowania tego produktu leczniczego. Jeśli po 6 miesiącach nie nastąpi poprawa, leczenie należy przerwać.

Dzieci

Dzieci są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie pochodnych 4-aminochinoliny. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby przechowywali produkty lecznicze zawierające hydroksychlorochinę w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hydroksychlorochina może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi, takimi jak:

- Digoksyna: jednoczesne podawanie hydroksychlorochiny i digoksyny może powodować zwiększenie stężenia digoksyny; stężenie digoksyny w osoczu musi być ściśle monitorowany u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.
- Leczenie hipoglikemii: hydroksychlorochina może nasilać efekty leczenia hipoglikemii, dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.
- Leki wydłużające odstęp QT/mogą powodować arytmie serca: należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksychlorochiny u pacjentów otrzymujących leki wydłużające odstęp QT, np. leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpasytetyczne i niektóre leki przeciwinfekcyjne, ze względu na zwiększone ryzyko arytmii komorowych (patrz punkty 4.4 i 4.9). Halofantryny nie należy podawać z hydroksychlorochiną. Należy zachować ostrożność podczas stosowania azytromeecyny u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca, np. hydroksychlorochina.
- Cyklosporyna: zgłaszano pojedyncze przypadki zwiększonego stężenia cyklosporyny w osoczu podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny, hydroksychlorochiny lub chlorochiny.
- Obniżenie progu drgawkowego: hydroksychlorochina może zwiększać podatność na wystąpienie napadów drgawek. Jednoczesne podawanie hydroksychlorochiny i innych leków obniżających próg drgawkowy (np. meflochina, bupropion) może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.
- Leki przeciwdrgawkowe: hydroksychlorochina może zmniejszać skuteczność niektórych leków przeciwdrgawkowych.

- Prazykwantel: w jednym badaniu interakcji z pojedynczą dawką stwierdzono, że chlorochina zmniejsza biodostępność prazykwantelu. Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie hydroksychlorochiny i prazykwantelu ma podobny efekt. Poprzez ekstrapolację wyników, ze względu na podobieństwo w strukturze chemicznej między hydroksychlorochinami i chlorochinami oraz na podobne parametry farmakokinetyczne oczekuje się podobnego efektu dla hydroksychlorochiny.
- Agalazydaza: istnieje teoretyczne ryzyko zahamowania wewnątrzkomórkowej aktywności α -galaktozydazy, gdy hydroksychlorochina jest podawana jednocześnie z agalazydazą.
- Produkty lecznicze nazywane produktami leczniczymi podstawowymi: należy unikać leczenia produktami leczniczymi podstawowymi podczas leczenia produktem leczniczym Novidin ponieważ mogą nasilić się działania niepożądane. .
- Fenylobutazon: prawdopodobieństwo wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry zwiększa się, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Novidin stosowany jest fenylobutazon.
- Substancje hepatotoksyczne i inhibitory MAO: produkt leczniczy Novidin nie powinien być stosowany z substancjami hepatotoksycznymi (należy zachować ostrożność podczas spożywania alkoholu w większych ilościach) i inhibitorami MAO.
- Probenecyd i indometacyna: leczenie skojarzone produktem leczniczym Novidin z probenecydem i indometacyną zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych i retinopatii.
- Pochodne kortykosteroidów: jednoczesne stosowanie pochodnych kortykosteroidów może nasilać miopatię lub kardiomiopatię..
- Aminoglikozydy: należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i aminoglikozydów, ponieważ nasila to hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.
- Pirymetamina/sulfadoksyna: terapia skojarzona hydroksychlorochiny z pirymetaminą/sulfadoksyną znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji skórnych.
- Antagonista kwasu foliowego (np. metotreksat): terapia skojarzona hydroksychlorochiny z antagonistą kwasu foliowego nasili działanie antagonisty kwasu foliowego.
- Ampicylina: wchłanianie ampicyliny może zostać zmniejszone podczas terapii skojarzonej z hydroksychlorochiną.
- Parasympatomimetyki: jednoczesne stosowanie hydroksychlorochiny z neostygminą i pirydostygminą może powodować ich działanie antagonistyczne i nasilać objawy miastonii.
- Produkty lecznicze zobojętniające sok żołądkowy: podawanie leków zobojętniających sok żołądkowy może powodować zmniejszenie wchłaniania hydroksychlorochiny. Należy zachować co najmniej 4 godzinny odstęp pomiędzy dawkami tych leków.
- Cymetydyna: może hamować metabolizm hydroksychlorochiny, a tym samym wydłużyć jej okres półtrwania.
- Chlorochiny fosforan: podczas terapii chlorochiny fosforanem obserwowano interakcje, ponieważ substancja ta ma budowę podobną do hydroksychlorochiny. Dlatego nie można wykluczyć następujących działań niepożądanych:
 - ✓ Po zażyciu metronidazolu zaobserwowano ostrą reakcję dystoniczną.

✓ Penicylamina może zwiększać ryzyko hematologicznych i (lub) nerkowych działań niepożądanych, a także reakcji skórnych.

- **Szczepienia:** odpowiedź przeciwciał na szczepionkę HDC przeciwko wściekliznie może zostać zmniejszona (szczepienie domięśniowe jest zalecane w profilaktyce wścieklizny). Wpływ na rutynowe szczepienia (na tężec, błonicę, odrę, polio, tyfus i gruźlicę) nie był monitorowany.

Hydroksychlorochina hamuje CYP2D6. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania substancji czynnych hamujących CYP2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z kohortowego badania na populacji uwzględniającej 2045 ciąż z ekspozycją na hydroksychlorochinę sugerują niewielki wzrost względnego ryzyka (RR ang. *relative risk*) wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych związanych z ekspozycją na hydroksychlorochinę w pierwszym trymestrze ciąży (n = 112 zdarzeń). Dla dawki dobowej ≥ 400 mg RR wynosił 1,33 (95% CI, 1,08 – 1,65). Dla dawki dobowej < 400 mg RR wynosił 0,95 (95% CI, 0,60 – 1,50).

Badania na zwierzętach z użyciem strukturalnie pokrewnej chlorochiny wykazały toksyczność reprodukcyjną przy wysokiej ekspozycji matki (patrz punkt 5.3). U ludzi hydroksychlorochina przenika do łożyska i stężenia we krwi płodu są podobne do stężeń we krwi matki. Należy unikać stosowania siarczanu hydroksychlorochiny w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy w ocenie lekarza indywidualne potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Jeśli leczenie hydroksychlorochiną jest konieczne w czasie ciąży, należy stosować najniższą skuteczną dawkę.

W przypadku długotrwałego leczenia w czasie ciąży, w celu monitorowania dziecka należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa hydroksychlorochiny, w szczególności okulistyczne działania niepożądane.

Karmienie piersią

Hydroksychlorochina przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach (2%-4% z dobowej dawki podanej matce).

Dostępne dane dotyczące niemowląt podczas długotrwałego leczenia są bardzo ograniczone. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści związane z jego stosowaniem w okresie karmieniem piersią, uwzględniając wskazania i czas trwania leczenia.

Dla dawek podawanych raz w tygodniu, takich jak stosowane w profilaktyce malarii, ilość hydroksychlorochiny oddziałująca na niemowlę jest wyraźnie ograniczona, a prawdopodobieństwo kumulacji i toksyczności znacznie mniejsze. Hydroksychlorochinę można stosować w profilaktyce malarii w okresie karmienia piersią. Stosowanie hydroksychlorochiny w okresie karmienia piersią w profilaktyce malarii nie jest uważane za szkodliwe dla dziecka, ale ilość produktu leczniczego wydzielana do mleka ludzkiego jest niewystarczająca, aby osiągnąć u dziecka jakiegokolwiek działanie profilaktyczne.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu hydroksychlorochiny na płodność. Badania niekliniczne prowadzone na szczurach, które przyjmowały chlorochinę, substancję czynną której pochodną jest hydroksychlorochina, wykazały u nich niższe stężenia testosteronu, zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz nieprawidłowości nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu działań niepożądanych (zaburzenia akomodacji oczu, zaburzenia widzenia) produkt leczniczy Novidin wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i uszeregowano według częstości występowania. Kategorie częstotliwości dla każdego działania niepożądanego oparte są na następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Większość monitorowanych działań niepożądanych zależy od przyjętej dawki. Występują głównie przy stężeniach w osoczu wyższych niż 250 µg/L.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u 10-20% pacjentów. Działania niepożądane mogą ustąpić samoistnie lub po zmniejszeniu dawki i zwykle można im zapobiec stosując zalecane badania kontrolne.

Zwykle obserwowane działania niepożądane są odwracalne, ale zgłaszano również nieodwracalne działania niepożądane (np. głuchota, zmiany w polu widzenia).

U pacjentów z łuszczycą wydaje się występować zwiększone ryzyko pojawienia się ciężkich reakcji skórnych.

Obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko	- Zahamowanie czynności szpiku kostnego
	- Zaburzenia liczby krwinek, takie jak leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna.

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano nabytą methemoglobinemię oraz eozynofilię z naciekaniami eozynofili w tkance (głównie w płucach) podczas leczenia chlorochiny fosforanem. Ze względu na podobieństwo strukturalne nie można wykluczyć wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Novidin.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	- Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli.
----------	---

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często	- Jadłowstręt
Nieznana	- Hipoglikemia
	- Hydroksychlorochina może zaostrzyć przebieg porfirii.

Zaburzenia psychiczne

Często	- Chwiejność emocjonalna
Niezbyt często	- Nerwowość, bezsenność lub senność, splątanie lub parestezje
Nieznana	- zachowania samobójcze psychoza, depresja, omamy, niepokój, pobudzenie, splątanie, urojenia, mania i zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego

- | | |
|----------------|---|
| Często | - Ból głowy |
| Niezbyt często | - Zawroty głowy |
| Nieznana | - Konwulsje, napady padaczkowe, zaburzenia pozapiramidowe, takie jak dystonia, dyskineza, akatyzyja, drżenie. |

Zaburzenia oka

- | | |
|----------------|--|
| Często | - Niewyraźne widzenia spowodowane zaburzeniem akomodacji, odwracalne, zależne od dawki |
| Niezbyt często | - Retinopatia ze zwiększoną pigmentacją w środku plamki żółtej i wadami wzroku (we wczesnej postaci retinopatia jest zwykle odwracalna po natychmiastowym odstawieniu produktu leczniczego. Jeśli pomimo zmian w siatkówce leczenie będzie kontynuowane, istnieje ryzyko progresji nawet po przerwaniu leczenia.) U pacjentów ze zmianami w siatkówce początkowo mogą nie występować objawy lub mogą wystąpić przemijające mroczki lub ograniczenie pola widzenia, a także nieprawidłowe widzenie kolorów. Ograniczenie pola widzenia może mieć charakter pierścieni paracentralnych lub pericentralnych; objawy te mogą wystąpić tymczasowo. |
| Nieznana | - Zmiany dotyczące rogówki, takie jak zmętnienie rogówki i obrzęk rogówki; zmiany te mogą być bezobjawowe lub powodować zaburzenia widzenia, takie jak ograniczenie pola widzenia, niewyraźne widzenie lub światłowstręt. Objawy te mogą być tymczasowe lub odwracalne po odstawieniu produktu leczniczego Novidin. Szczególnie podczas długotrwałego leczenia może wystąpić nieodwracalna retinopatia z upośledzeniem widzenia kolorów, jako objaw wczesnego stadium, później może wystąpić pigmentacja, mroczki, mroczki migocące i utrata wzroku. Częstość retinopatii spowodowanej przez produkt leczniczy Novidin zależy od dawki dobowej. Zaobserwowano tylko kilka przypadków zmian w siatkówce, gdy wielkość dawki dobowej była ściśle przestrzegana (wynosiła 6,5 mg/kg masy ciała lub mniej podczas długotrwałego leczenia i przy prawidłowej czynności nerek).
- Zgłaszano przypadki makulopatii i zwyrodnienia plamki żółtej, które mogą być nieodwracalne. |

Zaburzenia ucha i błędnika

- | | |
|----------------|------------------|
| Niezbyt często | - Zawroty głowy |
| | - Szumy uszne |
| Nieznana | - Utrata słuchu. |

Zaburzenia serca

- | | |
|----------|---|
| Rzadko | - Kardiomiopatia, która może prowadzić do niewydolności serca (patrz punkt 4.4), w niektórych przypadkach zakończona zgonem. Odchylenia załamka T w badaniu EKG. |
| Nieznana | - Zaburzenia przewodzenia i blok odnogi pęczka Hisa/blok przedsionkowo-komorowy serca (patrz punkt 4.4) Przerost dwukomorowy (patrz punkt 4.4)
- Wydłużenie odstępu QT u pacjentów z grupy ryzyka, które może prowadzić do arytmii (<i>torsades de pointes</i> , częstoskurcz komorowy) (patrz punkty 4.4 i 4.9). |

Zaburzenia żołądka i jelit

- | | |
|---------------|------------|
| Bardzo często | - Nudności |
|---------------|------------|

Często	- Ból brzucha
	- Biegunka połączona z utratą masy ciała
	- Wzdęcia
	- Wymioty

Objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego Novidin.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbýt często	- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
	- Spowodowanie lub nasilenie zaburzeń czynności wątroby (zmiana aktywności enzymów wątrobowych i stężeń bilirubiny)
Nieznana	- Polekowe uszkodzenie wątroby (PUW), w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, cholestatyczne uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane wątrobokomórkowe/cholestatyczne uszkodzenie wątroby i piorunująca niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często	- Wysypka
	- Świąd (występujący u około 40% pacjentów z toczniem rumieniowatym)
Niezbýt często	- Łysienie
	- Zmiany pigmentacyjne skóry i błon śluzowych (ciemne zabarwienie skóry wystawionej na działanie światła)
	- Wybielenie włosów

Objawy te ustępują wkrótce po zakończeniu leczenia.

Rzadko	- Obrzęk naczynioruchowy
	- Wysypki pęcherzowe
	- Pokrzywka
Nieznana	- Wywołanie łuszczycy
	- Rumień wielopostaciowy
	- Nadwrażliwość na światło
	- Złuszczające zapalenie skóry
	- Zespół Stevensa-Johnsona i ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS)
	- Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)
	- Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
	- Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), patrz punkt 4.4.
	Należy odróżnić AGEP od łuszczycy, choć hydroksychlorochina może wywoływać napady łuszczycy. Stosowanie produktu może wiązać się z występowaniem gorączki i hiperleukocytozy.
	Pozytywny skutek przynosi zazwyczaj odstawienie hydroksychlorochiny.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	- Zaburzenia sensomotoryczne
Nieznana	- Miopatia mięśni szkieletowych lub neuromiopia, prowadząca do postępującego osłabienia i zaniku proksymalnych grup mięśniowych. Miopatie te mogą być odwracalne po zakończeniu leczenia, jednak powrót do zdrowia może potrwać kilka miesięcy.
	- Osłabienie odruchów ze ścięgien, zaburzenia przewodzenia nerwowego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko

- Podczas długotrwałej terapii strukturalnie podobnym chlorochiny fosforanem może wystąpić odwracalna fosfolipidoza (zwiększona wewnątrzkomórkowa kumulacja fosfolipidów), w tym fosfolipidoza nerkowa. W związku z podobieństwem strukturalnym to działanie niepożądane może również wystąpić w przypadku produktu leczniczego Novidin. W takim przypadku mogą nasilić się zaburzenia czynności nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawka toksyczna

Dorośli: więcej niż 20 mg chlorochiny/kg masy ciała

Dzieci: więcej niż 10 mg chlorochiny/kg masy ciała

Przedawkowanie 4-aminochinolin jest szczególnie niebezpieczne u niemowląt, ponieważ przyjęcie zaledwie 1 do 2 g substancji okazywało się u nich śmiertelne.

Objawy

Przedawkowanie może spowodować zapaść oddechową i krążeniową. Objawami przedawkowania mogą być bóle głowy, zaburzenia widzenia, zapaść sercowo-naczyniowa, drgawki, hipokaliemia, zaburzenia rytmu i przewodzenia, w tym wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy i migotanie komór, a następnie nagłe i potencjalnie śmiertelne zatrzymanie oddechu i zatrzymanie akcji serca. Konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska, ponieważ działania te mogą pojawić się wkrótce po przedawkowaniu.

Postępowanie

Antidotum nie jest znane.

Postępowanie w przypadku przedawkowania jest objawowe, należy niezwłocznie opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Węgiel aktywny może zatrzymać wchłanianie, jeśli zostanie wprowadzony do żołądka przez rurkę, po płukaniu, najlepiej w ciągu 30 minut od przyjęcia hydroksychlorochiny.

Należy rozważyć pozajelitowe podanie diazepam, w celu zmniejszenia kardiotoxyczności i neurotoxyczności hydroksychlorochiny.

W przypadku wstrząsu konieczne może być zapewnienie wspomagania oddychania i podanie odpowiednich leków.

Hemodializa nie jest przydatna do eliminacji hydroksychlorochiny. Mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, wymagające ustabilizowania.

Pacjent, który przeżyje ostrą fazę i nie ma objawów, powinien być ściśle obserwowany przez co najmniej 6 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwmalaryczne, aminochinoliny, hydroksychlorochina
kod ATC: P01BA02

Mechanizm działania

Hydroksychlorochina jest lekiem przeciwmalarycznym z grupy 4-hydroksychlorochin, (łączy szybkie działanie schizontobójcze we krwi i aktywność gametocytopójczą), również klasyfikowanym jako lek przeciwrheumatyczny o opóźnionym działaniu.

Hydroksychlorochina ma kilka działań farmakologicznych, które mogą przyczyniać się do ich efektu terapeutycznego. Należą do nich: interakcja z grupami sulfhydrylowymi, interferencja z aktywnością enzymów (w tym fosfolipazy, reduktazy NADH - cytochromu C, cholinesterazy, proteaz i hydrolaz), wiązanie DNA, stabilizacja błon lizosomalnych, hamowanie tworzenia prostaglandyn, hamowanie chemotaksji komórek wielojądrzastych i fagocytozy, możliwe zaburzenia wytwarzania interleukiny 1 przez monocyty i hamowanie uwalniania nadtlenu przez neutrofile. Nagromadzenie w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych i wzrost pH w tych pęcherzykach może być przyczyną działania przeciwpierwotniakowego i przeciwrheumatycznego.

Hydroksychlorochina nie jest skuteczna przeciwko opornym na chlorochinę szczepom *P. falciparum*. W celu uniknięcia nawrotów oraz ze względu na skuteczność terapii przeciwko formom pozaerytrocytarnym w wątrobie (hipnozoitom), w zapobieganiu oraz leczeniu zakażeń *Plasmodium ovale* i (lub) *Plasmodium vivax* należy stosować jednocześnie hydroksychlorochinę oraz prymachiny fosforan (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydroksychlorochina jest szybko wchłaniana. Średnia biodostępność wynosi około 74%.

Dystrybucja

Ulega rozległej dystrybucji w całym organizmie, gromadząc się w krwinkach i innych tkankach, takich jak wątroba, płuca, nerki i oczy.

Metabolizm oraz eliminacja

Jest częściowo przekształcana do dwóch metabolitów w wątrobie i wydalana głównie przez nerki, ale także z żółcią. Wydalanie jest powolne, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 50 dni (krew pełna) i 32 dni (osocze).

Hydroksychlorochina przenika przez łożysko i prawdopodobnie przypomina chlorochinę pod względem przenikania do mleka kobiecego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dla hydroksychlorochiny wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano w badaniach na myszach i małpach, że chlorochina, której pochodną jest hydroksychlorochina, przenika przez łożysko i kumuluje się w korze nadnerczy i siatkówce. Wysokie

dawki chlorochiny, przyjmowane przez matkę (badania prowadzone na szczurach) były toksyczne dla płodu i powodowały anoftalmię i mikrooftalmię. W badaniach na szczurach chlorochina zmniejszała wydzielanie testosteronu, masę jąder i najądrzy oraz powodowała wytwarzanie nieprawidłowego nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan (E341)

Skrobia kukurydziana

Powidon (E 1201)

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki (Opadry 85F18422 White)

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol (E1521)

Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 10, 30, 60, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbichl 13
6391 Fieberbrunn
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26958

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.03.2023