

НД РБ

8438 - 2016

**Инструкция  
по применению препарата  
Иммард**

|  |  |
|--|--|
| <b>СОГЛАСОВАНО</b>   |  |
| МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ<br>РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ       |  |
| Приказ Министерства здравоохранения<br>Республики Беларусь |  |
| от <u>14.05</u> 20 <u>22</u> г. № <u>634</u>               |  |
| КЛС № <u>3</u> от <u>22.04</u> 20 <u>22</u> г.             |  |

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Иммард

**Международное непатентованное название:** гидроксихлорохин

**Химическое название:** (2-[[4-[(7-Хлор-4-хинолинил) амино] пентил] этиламино] этанол  
(в виде сульфата)

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:** Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активные вещества:* гидроксихлорохин сульфат 200,00 мг

*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, кальций гидрофосфат дигидрат, тальк, кремния диоксид коллоидный, полисорбат-80, магния стеарат.

*Пленочная оболочка:* титана диоксид, макрогол 6000, гидроксипропилметилцеллюлоза, тальк.

**Описание**

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения малярии. Аминохинолины.

**Код АТХ:** P01BA02.

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика:** Противомаларийный препарат действует на эритроцитарные формы плазмодия (гематошизотропный препарат). Препарат не эффективен в отношении резистентных к хлорохину штаммов *Plasmodium falciparum*, а также в отношении внеэритроцитарных форм плазмодия.

Противомаларийные средства, подобные хлорохину и гидроксихлорохину, обладают дополнительными фармакологическими свойствами, определяющими их терапевтический эффект при лечении ревматических заболеваний, хотя роль каждого из этих механизмов неизвестна. Это взаимодействие с сульфгидрильными группами, изменение активности ферментов (в том числе фосфолипазы, НАДН-цитохром С-редуктазы, холинэстеразы, протеаз и гидролаз) связывание с ДНК, стабилизация мембран лизосом, угнетение образования простагландинов, подавление хемотаксиса и фагоцитоза полиморфноядерных клеток, возможное влияние на синтез моноцитами интерлейкина 1 и ингибирование высвобождения супероксиданиона нейтрофилами.

**Фармакокинетика:** Механизм действия, фармакокинетика и метаболизм гидроксихлорохина подобны таковым у хлорохина. После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью абсорбируется. В одном из исследований максимальная концентрация гидроксихлорохина после приема здоровыми добровольцами разовой дозы 400 мг колебались от 53 - 208 нг/мл, при этом средняя концентрация составляла 105 нг/мл. Среднее время до достижения пиковой концентрации в плазме крови составляло 1,83 часа. Период полувыведения варьировал в зависимости от времени, прошедшего после приема, следующим образом: 5,9 часа (при 5:00-10:00), 26,1 часа (при 10 - 48 часам) и 299 часов (при 48 - 504 часам). Активное соединение и его метаболиты широко распределяются в организме, выводятся преимущественно с мочой (в одном исследовании было показано, что через 24 часа выведение составило лишь 3% полученной дозы).

**Показания к применению**

Лечение ревматоидного артрита, дискоидной и системной красной волчанки, дерматита, причиной возникновения или ухудшения течения которого является воздействие солнечного света.

Малярия: для лечения острых приступов и супрессивной (профилактической) терапии 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 любому из компонентов препарата.

Повышенная чувствительность к производным 4-аминохинолина.

Предшествующая макулопатия.

Беременность и период лактации.

Дети с массой тела менее 31 кг (идеальная, а не фактическая масса тела).

**Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь во время приема пищи или запивая стаканом молока.

200 мг гидроксихлорохина сульфата эквивалентны 155 мг гидроксихлорохина основания.

Суточная доза для взрослых, включая пациентов пожилого возраста обычно составляет 200 мг или 400 мг и не должна превышать 6,5 мг/кг массы тела (в расчете на идеальную, а не фактическую массу тела). Необходимо применять минимальную эффективную дозу.

**Дискоидная и системная красная волчанка**

Начальная доза для взрослых составляет 400 мг один или два раза в сутки в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от ответа пациента на лечение. Для длительной поддерживающей терапии обычно достаточно дозы 200 мг или 400 мг в сутки.

**Ревматоидный артрит.**

Начальная суточная доза для взрослых обычно составляет 400-600 мг, разделенных на 2 приема. В случае развития побочных эффектов может потребоваться временное снижение начальной дозы с последующим (как правило, в течение 5-10 дней) постепенным увеличением дозы до оптимальной. Для поддерживающей терапии доза может быть уменьшена до 200 мг/сутки. В случае снижения эффективности препарата поддерживающая доза должна быть увеличена до 400 мг в сутки.

**Дети:** Для лечения ювенильного ревматоидного артрита необходимо применять минимально эффективную дозу, которая не должна превышать 6,5 мг/кг идеальной массы тела в сутки. Поэтому таблетки по 200 мг нельзя применять для лечения детей с идеальной массой тела менее 31 кг.

Препарат оказывает кумулятивное действие и требуется несколько недель для достижения терапевтического эффекта, в то время как побочные реакции могут возникать относительно рано. Для развития максимального терапевтического эффекта может потребоваться несколько месяцев терапии. Если при ревматических заболеваниях объективного улучшения не происходит в течение шести месяцев, прием препарата должен быть прекращен.

При болезнях, связанных с повышенной чувствительностью к свету, лечение должно быть ограничено периодами максимальной экспозиции светом. Суточная доза у взрослых обычно составляет 400 мг.

**Профилактическая (супрессивная) терапия малярии.**

Взрослые - 400 мг 1 раз в неделю (в один и тот же день недели).

Дети с идеальной массой тела более 31 кг - 1 раз в неделю (в один и тот же день недели) в дозе 6,5 мг/кг массы тела, однако, независимо от массы тела, она не должна превышать дозу, рекомендованную для взрослых.

Если позволяют обстоятельства, то химиопрофилактику необходимо начинать за 2 недели до поездки в эндемическую зону. Однако, если это невозможно, то взрослым можно назначить начальную двойную (нагрузочную) дозу 800 мг, а детям - 12,9 мг на кг массы тела (но не более 800 мг), разделенную на 2 приема с интервалом в 6 часов. Профилактическую терапию следует продолжать в течение 8 недель после отъезда из эндемичной зоны.

#### **Лечение острых приступов малярии.**

*Взрослые* - начальная доза составляет 800 мг, затем через 6-8 часов 400 мг и 400 мг в течение двух последующих суток (всего 2 г гидроксихлорохина сульфата). В качестве альтернативной схемы, также доказавшей свою эффективность, возможно однократное применение препарата в дозе 800 мг.

*Дети* с идеальной массой тела более 31 кг - общую дозу 32 мг/кг массы тела (но не более 2 г) применять в течение 3 дней, по указанной ниже схеме:

Первая доза 12,9 мг/кг массы тела (но не более разовой дозы 800 мг).

Вторая доза 6,5 мг/кг массы тела (но не более 400 мг) через 6 часов после приема первой дозы.

Третья доза 6,5 мг/кг массы тела (но не более 400 мг) через 18 часов после приема второй дозы.

Четвертая доза 6,5 мг/кг массы тела (но не более 400 мг) через 24 часа после приема третьей дозы.

#### **Побочные реакции**

Нежелательные реакции представлены в соответствии с классификацией систем органов и частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных)

##### Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: угнетение функции костного мозга, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

##### Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм.

##### Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия.

Частота неизвестна: гипогликемия.

Гидроксихлорохин может вызывать или ухудшать течение порфирии.

##### Психические расстройства

Часто: эмоциональная лабильность.

Нечасто: нервозность.

Частота неизвестна: психоз, суицидальное поведение.

##### Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение.

Частота неизвестна: сообщалось о случаях развития судорог.

##### Со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения вызвана нарушением аккомодации, зависит от дозы и обратима. Нечасто: возможно возникновение ретинопатии с изменением пигментации и появлением дефектов поля зрения, однако если рекомендуемую суточную дозу не превышать, то это явление возникает редко. На ранней стадии ретинопатия обратима после отмены препарата. Если препарат вовремя не отменить, существует риск прогрессирования ретинопатии даже после отмены.

Изменения сетчатки сначала могут быть бессимптомными или они могут проявляться скотомой с парацентрными и периферическими типами колец, а также височной скотомой или нарушением цветового восприятия.

Могут наблюдаться изменения роговицы, включая отек и помутнение. Они могут быть бессимптомными или вызывать такие нарушения, как появление ореолов, нечеткость зрения или фотофобия. Эти изменения могут быть временными и обратимыми при прекращении лечения.

Частота неизвестна: сообщалось о случаях макулопатий и макулярной дегенерации, которые могут быть необратимыми.

#### Со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: головокружение, шум в ушах, потеря слуха.

Частота неизвестна: потеря слуха.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы

Частота неизвестна: Сообщалось о случаях развития кардиомиопатии, которая могла приводить к сердечной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом.

При выявлении нарушений проводимости (блокада пучка Гиса / атриовентрикулярная блокада), а также гипертрофии обоих желудочков следует заподозрить хроническую интоксикацию. Отмена препарата может привести к восстановлению проводимости.

#### Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: боль в животе, тошнота.

Часто: понос, рвота.

Эти симптомы обычно проходят после снижения дозы или прекращения лечения.

#### Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: изменения показателей функциональных проб печени.

Частота неизвестна: сообщалось о нескольких случаях фульминантной печеночной недостаточности.

#### Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: кожная сыпь, зуд.

Нечасто: изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос, алоpecia. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения.

Возможны буллезные высыпания, включая единичные случаи полиморфной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона, светочувствительность и отдельные случаи эксфолиативного дерматита, острые генерализованные экзантематозные пустулезные высыпания, которые необходимо отличать от псориаза, хотя гидроксихлорохин может вызвать обострение псориаза. После отмены препарата прогноз обычно благоприятный.

#### Со стороны костно-мышечной системы

Нечасто: сенсомоторные расстройства.

Частота неизвестна: миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, приводящие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных групп мышц. Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но для полного выздоровления может потребоваться несколько месяцев.

Могут наблюдаться умеренные сенсорные изменения, угнетение сухожильного рефлекса и аномальная нервная проводимость.

### **Передозировка**

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

Симптомы передозировки могут включать головную боль, нарушения зрения, сердечно-сосудистый коллапс и судороги, гипокалиемию, нарушения ритма и проводимости сердца, за которыми следует внезапная и ранняя остановка сердца и дыхания. Так как эти эффекты могут развиваться сразу же после принятия избыточной дозы препарата, вмешательство должно быть немедленным и симптоматическим. Содержимое желудка

должно быть немедленно удалено путем индукции рвоты или промыванием желудка. Активированный уголь в дозе, как минимум в пять раз превышающей принятую дозу препарата, может приостановить дальнейшую абсорбцию при введении его в желудок через зонд после промывания и не позднее 30 минут после приема препарата.

Решение о назначении диазепама парентерально должно быть строго взвешенно, принимая во внимание его влияние (при передозировке) на увеличение кардиотоксичности хлорохина.

При необходимости следует проводить поддержание адекватных вентиляции легких и гемодинамики, что потребует госпитализации больного в отделение интенсивной терапии.

### Особые указания

Перед началом длительного приема препарата необходимо проведение обследования обоих глаз, включая изучение остроты зрения, тщательную офтальмоскопию, исследование глазного дна, исследование центрального поля зрения с красным объектом (компьютерная периметрия), цветного зрения. Впоследствии такое обследование должно проводиться, как минимум, ежегодно.

Частота ретинопатии, если не превышает рекомендуемую суточную дозу, невелика. Превышение рекомендуемой суточной дозы увеличивает риск повреждения сетчатки и ускоряет этот процесс.

Обследование должно быть более частым и адаптированным к больному, в следующих ситуациях:

- дневная доза, превышающая 6,5 мг/кг "идеального" веса. Абсолютный вес, используемый для установки дозы, может привести к передозировке у тучных больных;
- почечная недостаточность;
- острота зрения ниже 0,75;
- возраст старше 65 лет;
- кумулятивная доза свыше 200 г.

Пациент должен немедленно прекратить прием препарата, если наступают аномалии пигментации, дефект поля зрения или другие аномалии, не поддающиеся объяснению трудностью аккомодации или наличием помутнения роговицы. Больных следует продолжать наблюдать с точки зрения возможной прогрессии аномалии.

Необходимо прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу при появлении любого нарушения зрения, включая аномалии цветного зрения.

Было выявлено, что гидроксихлорохин может быть причиной тяжелой гипогликемии, в том числе с потерей сознания, что может угрожать пациентам, как принимающим противодиабетические препараты, так и не принимающим. Пациенты, принимающие гидроксихлорохин, должны быть предупреждены о риске возникновения гипогликемии и сопутствующих клинических признаков и симптомов. Пациенты с клиническими симптомами, свидетельствующими о гипогликемии, во время лечения гидроксихлорохином должны проверять уровень глюкозы в крови, и при необходимости пересматривать лечение.

Сообщалось о случаях кардиомиопатии в результате сердечной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом, у пациентов, принимавших препарат. Рекомендуется клинический мониторинг признаков и симптомов кардиомиопатии, при развитии кардиомиопатии прием препарата должен быть прекращен. Следует учитывать хроническую токсичность при нарушении проводимости (блокада пучка Гиса / атриовентрикулярная блокада сердца), а также при диагностированной бивентрикулярной гипертрофии. Средство следует назначать с осторожностью больным, применяющим препараты, способные вызывать побочные эффекты со стороны кожи или органа зрения. Осторожность следует соблюдать также:

- у больных с заболеваниями печени и почек, а также у тех, которые принимают препараты, способные влиять на эти органы. У больных с тяжелыми нарушениями



функции почек и печени необходимо проводить определение уровня гидрохлорохина в плазме и модифицировать дозировку, соответственно результатам;

- у больных, страдающих желудочно-кишечными, неврологическими или гематологическими заболеваниями.

Несмотря на низкую вероятность угнетения кроветворной функции костного мозга, рекомендуется периодически контролировать картину периферической крови в связи с тем, что были зарегистрированы случаи анемии, апластической анемии, агранулоцитоза, снижения числа лейкоцитов и тромбоцитопения. В случае развития патологических изменений препарат следует отменить.

Осторожность рекомендуется у больных, чувствительных к хинину и страдающих дефицитом глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, порфирией, течение которой гидроксид хлорохина может ухудшать, а также больных псориазом, поскольку препарат, по-видимому, увеличивает риск кожных реакций.

Маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов, поэтому пациенты должны особо тщательно хранить гидроксид хлорохина в месте, недоступном для детей.

Все больные, длительно получающие препарат, должны подвергаться периодическому обследованию функций скелетных мышц и сухожильных рефлексов. Если наблюдается мышечная слабость, препарат следует отменить.

#### **Малярия:**

Гидроксид хлорохина неэффективен в отношении хлорохин-резистентных штаммов *P. falciparum*, а также неактивен в отношении экзо-эритроцитных форм *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* и поэтому не может предупредить инфицирование этими микроорганизмами при назначении его в профилактических целях, а также не может предотвратить рецидива болезни, вызванной ими.

#### **Беременность и лактация**

Гидроксид хлорохина проникает через плаценту. В отношении его применения в ходе беременности данные ограничены. Следует отметить, что 4-аминохинолины в терапевтических дозах могут вызывать: повреждения центральной нервной системы, в том числе описана их ототоксичность (слуховая и вестибулярная токсичность, врожденная глухота), ретинальные кровотечения и аномальную пигментацию сетчатки. Следует, таким образом, избегать применение гидрохлорохина при беременности.

#### **Грудное вскармливание**

Следует тщательно взвесить необходимость применения препарата в период грудного вскармливания, так как показано, что он в небольших количествах выделяется в материнское молоко, а также известно, что маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Есть сообщения о том, что гидроксид хлорохина сульфат вызывает повышение уровня дигоксина в плазме: у больных, получающих комбинированное лечение, уровень дигоксина в сыворотке следует тщательно контролировать.

Галофантрин удлиняет интервал QT и не должен приниматься с другими препаратами, которые способны вызвать сердечные аритмии, в том числе гидроксид хлорохина. Кроме того, может возрастать риск индуцирования желудочковых аритмий, если гидроксид хлорохина используется одновременно с другими аритмогенными препаратами, такими как амиодарон и моксифлоксацин.

Сообщалось о повышенном уровне в плазме циклоспорина, когда циклоспорин и гидроксид хлорохина принимались совместно.

Гидроксид хлорохина может понижать судорожный порог. Совместный прием гидрохлорохина с другими антималярийными препаратами, для которых известна

способность снижать судорожный порог (например, мефлохин), может увеличить риск судорог.

Кроме того, эффективность антиэпилептических препаратов может уменьшаться при совместном приеме с гидроксихлорохином.

Гидроксихлорохина сульфат также может вступать в некоторые из известных взаимодействий хлорохина, даже если об этом не появлялось публикаций. Это: усиление его прямого блокирующего действия на нейромускульную передачу аминокликозидными антибиотиками; подавление его метаболизма циметидином, что может приводить к повышению концентрации антималярийного препарата в плазме; антагонизм действия неостигмина и пиридостигмина; уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию внутрикожной человеческой диплоидноклеточной вакциной против бешенства.

Как и в случае хлорохина, антациды могут уменьшать и всасывание гидроксихлорохина, поэтому рекомендуется соблюдать интервал в 4 часа между приемом препарата и антацидов.

Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты гипогликемического лечения, может потребоваться уменьшение дозы инсулина или антидиабетических препаратов.

В исследовании по изучению лекарственного взаимодействия при однократном применении хлорохин снижал биодоступность празиквантела. Пока неизвестно, будет ли наблюдаться подобный эффект при одновременном применении гидроксихлорохина и празиквантела. Экстраполируя эти данные с учетом сходство структуры и фармакокинетических параметров в гидроксихлорохина и хлорохина, можно ожидать развития подобного эффекта и для гидроксихлорохина.

При одновременном применении гидроксихлорохина и агалсидазы существует теоретический риск ингибирования активности внутриклеточной  $\alpha$ -галактозидазы.

#### **Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами**

Поскольку вскоре после начала лечения может возникать нарушение аккомодации, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортом и выполнении работ, требующих повышенного внимания. Если это состояние не проходит самостоятельно, следует снизить дозу или прекратить лечение.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200мг: по 10 таблеток в блистеры Ал/ПВХ. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **Срок годности**

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре ниже 25<sup>0</sup>С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

#### **Название и адрес производителя**

«ИПКА Лабораториз Лимитед», Индия

48,Кандивли Индастриал Эстейт, Кандивли (Вест), Мумбай 400067, Индия

Представительство КОО «ИПКА Лабораториз Лимитед» в Республике Беларусь  
220089, г. Минск, ул. Уманская, 54, оф.№ 13, тел.+375 17 328 18 47