# Плаквенил



## Код АТХ:

- P01BA02

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Гидроксихлорохин

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

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

| | **1 таб.** |
|---|---|
| гидроксихлорохина сульфат | 200 мг |

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, повидон К25, крахмал кукурузный, магния стеарат, опадрай OY-L-28900 (гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (Е171), лактозы моногидрат).

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

## Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства
- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Плаквенил обладает противомалярийными 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 бесполые эритроцитарные формы, а также гаметы Plasmodium vivax и Plasmodium malariae, которые исчезают из крови почти одновременно с бесполыми 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 $C_{max}$ 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 $T_{1/2}$ из плазмы варьирует в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата следующим образом: 5.9 ч (от достижения $C_{max}$ 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 $T_{1/2}$ составляет около 50 дней (из цельной крови) и 32 дня (из плазмы). За 24 ч с мочой выводится 3% от введенной дозы препарата.

## Показания к применению:

— ревматоидный артрит;

— ювенильный ревматоидный артрит;

— системная красная волчанка;

— дискоидная красная волчанка.

Малярия (за исключением хлорохин-резистентных штаммов 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.

## Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Волчанка
- Малярия
- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка

## Противопоказания:

— ретинопатия;

— 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);

— беременность;

— наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за присутствия в составе препарата лактозы);

— повышенная чувствительность к производным 4-аминохинолина.

С *осторожностью* следует применять препарат при зрительных расстройствах (снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения, сужение полей зрения), одновременном приеме препаратов, способных вызывать неблагоприятные офтальмологические реакции (опасность прогрессирования ретинопатии и зрительных расстройств); при гематологических заболеваниях (в т.ч. в анамнезе); при тяжелых неврологических заболеваниях, психозах (в т.ч. в анамнезе); при поздней кожной порфирии (риск обострения), псориазе (риск усиления кожных проявлений заболевания), одновременном приеме препаратов, способных вызывать кожные реакции; при почечной недостаточности и/или печеночной недостаточности, гепатите, одновременном приеме препаратов, способных неблагоприятно влиять на функцию печени и/или почек (при тяжелых нарушениях функции почек или печени дозу следует подбирать под контролем концентрации гидроксихлорохина в плазме); при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при тяжелых желудочно-кишечных заболеваниях; при гиперчувствительности к хинину (возможность перекрестных аллергических реакций).

## Способ применения и дозы:

Плаквенил предназначен только для перорального применения. Препарат принимают во время еды или со стаканом молока.

Все дозы препарата приведены из расчета на гидроксихлорохин сульфат и не эквивалентны дозам основания.

*Лечение ревматоидного артрита*

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 месяцев приема гидроксихлорохина, применение препарата следует прекратить.

**Взрослым (включая лиц пожилого возраста)** препарат назначают в минимальной эффективной дозе. Доза не должна превышать 6.5 мг/кг массы тела в сут (рассчитывается по идеальной, а не по реальной массе тела) и могут составлять или 200 мг, или 400 мг/сут.

У пациентов, способных принимать 400 мг ежедневно, начальная доза - по 400 мг ежедневно в несколько приемов. При достижении очевидного улучшения состояния доза может быть снижена до 200 мг. При уменьшении эффективности поддерживающая доза может быть увеличена до 400 мг.

**Детям** препарат назначают в минимальной эффективной дозе. Доза не должна превышать 6.5 мг/кг массы тела (исходя из идеальной массы тела), поэтому для детей с массой тела менее 31 кг не предназначены таблетки 200 мг.

Применение Плаквенила в комбинации с ГКС, салицилатами, НПВС, метотрексатом и другими терапевтическими средствами второго ряда является безопасным. После нескольких недель применения Плаквенила дозы ГКС и салицилатов могут быть уменьшены или может быть прекращен прием этих препаратов. Дозы ГКС следует снижать 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 системной красной волчанки*

**Взрослым** назначают в начальной средней дозе 400 мг 1-2 раза/сут 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*

*С целью профилактики острых приступов малярии*, вызванных Plasmodium malariae, и чувствительными штаммами Plasmodium falciparum **взрослым** препарат назначают в дозе 400 мг еженедельно в один и тот же день недели. Для **детей** еженедельная доза составляет 6.5 мг/кг (для расчета берется идеальная масса тела), однако вне зависимости от массы тела доза для детей не должна превышать дозу для взрослых.

Если условия позволяют, то *профилактическую терапию* следует начинать за 2 недели 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 недель после выезда из эндемичной зоны.

Для *лечения острых приступов малярии* **взрослым** препарат назначают в дозе 800 мг, затем через 6-8 ч - 400 мг, затем в 2 последующих дня - по 400 мг (в общей сложности 2 г гидроксихлорохина сульфата).

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

Доза для взрослых так же, как и для детей, может быть рассчитана с учетом идеальной массы тела.

**Детям** препарат назначают в общей дозе 32 мг/кг (но не более 2 г) в течение 3 дней по следующей схеме:

первая доза – 12.9 мг/кг (не более однократной дозы 800 мг);

вторая доза – 6.5 мг/кг (не более 400 мг) через 6 ч после первой дозы;

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.

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

## Побочное действие:

*Со стороны органа зрения:* редко - ретинопатия с изменениями в пигментации и дефектами полей зрения. В ранней форме ретинопатия обратима при прекращении курса лечения гидроксихлорохином. Если ретинопатия сохраняется, то может возникнуть риск необратимого поражения сетчатки даже после отмены лечения. Изменения сетчатки вначале могут быть бессимптомными, или проявляться скотомой парацентрального или перицентрального типов, преходящей скотомой, нарушением цветового зрения.

Возможны изменения роговицы, включая отек и помутнение. Они могут быть бессимптомными или вызывать такие нарушения, как появление ореолов, нечеткости зрения или фотофобии. Эти изменения могут быть обратимыми при прекращении лечения.

Возможно снижение зрения из-за нарушения аккомодации, которое зависит от дозы и является обратимым.

*Дерматологические реакции:* возможны кожные высыпания, зуд, изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алопеция. Эти реакции обычно быстро проходят при прекращении лечения.

Сообщалось о развитии буллезной сыпи, включая очень редкие случаи многоформной 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 и может провоцировать обострение псориаза. ОГЭП может сопровождаться повышением температуры и гиперлейкоцитозом. После отмены препарата исход обычно благоприятный.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, диарея, анорексия, боли в области живота; редко - рвота. Эти реакции обычно проходят сразу же после снижения дозы или прекращения лечения. При длительном применении и в высоких дозах возможна гепатотоксичность. В отдельных случаях - нарушения функции печени; в единичных случаях - внезапно развившаяся печеночная недостаточность.

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* иногда - головокружение, шум в ушах, потеря слуха, головная боль, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, психозы, судороги, мышечная слабость, атаксия; в отдельных случаях - миопатия скелетных мышц или нейромиопатия, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных групп мышц. Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но для полного восстановления может потребоваться несколько месяцев. Возможны слабые сенсорные изменения, подавление

сухожильного рефлекса и снижение нервной проводимости.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - кардиомиопатия. В случае обнаружения нарушений проводимости (блокада ножек пучка Гиса/AV-блокада) или гипертрофии миокарда обоих желудочков следует иметь в виду возможность хронической кардиотоксичности (в эти ситуациях требуется отмена препарата). После отмены препарата возможно обратное развитие этих изменений.

*Со стороны системы кроветворения:* редко - угнетение костномозгового кроветворения; в отдельных случаях - анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны обмена веществ:* гидроксихлорохин может провоцировать или вызывать обострение порфирии.

*Аллергические реакции:* крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм.

## Передозировка:

Передозировка 4-аминохинолинов особенно опасна у детей, даже при применении препарата в дозе 1-2 г возможен летальный исход.

*Симптомы:* головная боль, нарушения зрения, коллапс, судороги, гипокалиемия, нарушения ритма и проводимости, за которыми следует остановка сердца и дыхания. Т.к. эти эффекты могут развиться сразу же после принятия чрезмерной дозы препарата, требуется проведение неотложной терапии. Следует немедленно принять меры для удаления препарата из желудка (искусственно вызвать рвоту или провести промывание желудка), назначить активированный уголь в дозе, как минимум в 5 раз превышающей принятую дозу препарата. Целесообразно назначение диазепама парентерально (описано снижение кардиотоксичности хлорохина на его фоне).

*Лечение:* при необходимости следует проводить ИВЛ и противошоковую терапию. Необходим постоянный врачебный контроль в течение не менее 6 ч после купирования симптомов передозировки.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении препарата при беременности ограничены. Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер. 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 терапии для матери превышает риск для плода.

Следует тщательно взвесить необходимость применения препарата в период лактации (грудного вскармливания), т.к. показано, что гидроксихлорохин в небольших количествах выделяется с грудным молоком, а также известно, что грудные дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении гидроксихлорохина и дигоксина возможно повышение концентрации дигоксина в сыворотке (при данной комбинации следует необходимо снижать дозу дигоксина под контролем плазменных концентраций дигоксина).

Поскольку гидроксихлорохин может усиливать эффекты гипогликемических препаратов, в начале приема гидроксихлорохина может потребоваться уменьшение дозы инсулина или гипогликемических препаратов.

При одновременном применении антацидов интервал между приемами должен составлять не менее 4 ч, т.к. возможно снижение абсорбции гидроксихлорохина.

При применении гидроксихлорохина также нельзя исключить перечисленного ниже лекарственного взаимодействия, которое было описано для хлорохина, но не наблюдалось при приеме гидроксихлорохина.

При одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов происходит потенцирование угнетающего действия на нервно-мышечную передачу.

Циметидин подавляет метаболизм противомалярийных препаратов, что может привести к повышению их концентраций в плазме крови, что увеличивает риск развития побочных эффектов, особенно токсических.

Хлорохин проявляет антагонизм действия в отношении неостигмина и пиридостигмина.

На фоне применения хлорохина наблюдается уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию внутрикожной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства.

## Особые указания и меры предосторожности:

Токсическое воздействие на сетчатку является в значительной степени дозозависимым. Частота возникновения ретинопатии при применении препарата в дозах 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 месяцев.

Более частое обследование следует проводить в следующих случаях:

— суточная доза, превышающая 6.5 мг/кг идеальной массы тела (при расчете дозы с учетом абсолютной массы тела возможна передозировка у тучных пациентов);

— почечная недостаточность;

— суммарная доза более 200 г;

— пациенты пожилого возраста;

— сниженная острота зрения.

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

С осторожностью рекомендуется применять препарат у пациентов с заболеваниями печени и почек. При тяжелых нарушениях функции почек или печени доза должна подбираться под контролем плазменных концентраций гидроксихлорохина.

Поскольку препарат влияет на функции печени и почек, может потребоваться снижение дозы.

При длительной терапии следует периодически проводить полный анализ крови, при появлении гематологических нарушений гидроксихлорохин следует отменить.

Дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов, поэтому пациенты должны особо тщательно следить за тем, чтобы убирать гидроксихлорохин из мест, доступных для детей.

Все больные, длительно получающие препарат, должны периодически обследоваться у невролога в отношении функций скелетных мышц и выраженности сухожильного рефлекса. Если наблюдается мышечная слабость, препарат следует отменить.

Плаквенил не эффективен в отношении хлорохин-резистентных штаммов Plasmodium falciparum, а также неактивен в отношении внеэритроцитных форм Plasmodium vivax, Plasmodium ovale и Plasmodium malariae и поэтому не может предупредить инфицирование этими микроорганизмами при его назначении с целью профилактики острых приступов малярии, а также не может предотвратить рецидив заболевания, вызванного этими возбудителями.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Пациенты должны соблюдать осторожность при вождении транспорта или выполнении работ, требующих повышенного внимания, т.к. гидроксихлорохин может нарушать аккомодацию и нарушать четкость зрительного восприятия. Если это состояние не проходит само по себе, то дозу препарата можно временно уменьшить.

***При нарушениях функции почек***

С осторожностью следует применять препарат при почечной недостаточности.

***При нарушениях функции печени***

С осторожностью следует применять препарат при печеночной недостаточности.

***Применение в пожилом возрасте***

У пожилых пациентов препарат используется в тех же дозировках, что и у взрослых.

***Применение в детском возрасте***

Противопоказание: 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).

## Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Plakvenil