

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

UNIKINON® Δισκία 200 mg/tab

UNIKINON® Δισκία 250 mg/tab

UNIKINON® Δισκία 500 mg/tab

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία τα οποία περιέχουν 200 φωσφορικής χλωροκίνης, τα οποία αντιστοιχούν σε 124 mg βάσης χλωροκίνης.

Δισκία τα οποία περιέχουν 250 φωσφορικής χλωροκίνης, τα οποία αντιστοιχούν σε 155 mg βάσης χλωροκίνης.

Δισκία τα οποία περιέχουν 500 φωσφορικής χλωροκίνης, τα οποία αντιστοιχούν σε 310 mg βάσης χλωροκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Τα δισκία 200 mg/tab μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις ίσες δόσεις.

Τα δισκία 250 mg/tab και τα δισκία 500 mg/tab μπορούν να χωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

α) Θεραπεία της ελονοσίας.

β) Προφύλαξη και καταστολή της ελονοσίας.

γ) Θεραπεία της αμοιβαδικής ηπατίτιδας και του αποστήματος.

δ) Θεραπεία του δισκοειδή και συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου.

ε) Θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση πρέπει να λαμβάνεται μετά από φαγητό.

Τα δισκία 200 mg/tab μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις ίσες δόσεις.

Τα δισκία 250 mg/tab και τα δισκία 500 mg/tab μπορούν να χωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

Στις περιπτώσεις όπου η δοσολογία δεν δύναται να προσαρμοσθεί με το δισκίο των 200 mg μπορεί να χρησιμοποιούνται τα δισκία των 250 mg ή των 500 mg.

α) Θεραπεία της ελονοσίας

ι) Λοιμώξεις από *P. falciparum* και *P. malariae*

Ενήλικες: Μια εφάπαξ δόση 1000 mg, ακολουθούμενη από 500 mg έξι ώρες αργότερα και στη συνέχεια 500 mg την ημέρα για δύο ημέρες.

Παιδιά: Μία εφάπαξ δόση 10 mg βάσης / kg, ακολουθούμενη από 5 mg βάσης / kg έξι ώρες αργότερα και στη συνέχεια 5 mg βάσης / kg ημερησίως για δύο ημέρες.

Ηλικία (έτη)	Αρχική δόση	Δεύτερη δόση 6 ώρες μετά την αρχική	Δόση σε κάθε μία από τις επόμενες δύο ημέρες
1-4	250 mg	125 mg	125 mg
5-8	500 mg	350 mg	250 mg
9-14	750 mg	375 mg	375 mg

ii) Λοιμώξεις από *P. ninox* και *P. ovale*

Ενήλικες: Μια εφάπαξ δόση 1000 mg, ακολουθούμενη από 500 mg έξι ώρες αργότερα και στη συνέχεια 500 mg την ημέρα για δύο ημέρες. Να ακολουθεί θεραπεία με πριμακίνη εάν απαιτείται ριζική θεραπεία.

Παιδιά: Μία εφάπαξ δόση 10 mg βάσης / kg, ακολουθούμενη από 5 mg βάση / kg έξι ώρες αργότερα και στη συνέχεια 5 mg βάσης / kg την ημέρα για δύο ημέρες. Να ακολουθείται από μια πορεία θεραπείας με πριμακίνη εάν απαιτείται ριζική θεραπεία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις δοσολογίας για τους ηλικιωμένους, αλλά μπορεί να είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται οι ηλικιωμένοι ασθενείς έτσι ώστε να μπορούν να προσδιοριστούν μεμονωμένα οι βέλτιστες δόσεις.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο ή ηπατική νόσο.

β) Προφύλαξη και καταστολή της ελονοσίας

Ενήλικες: 500 mg λαμβανόμενα μία φορά την εβδομάδα, την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα. Η θεραπεία να ξεκινάει μια εβδομάδα πριν από την έκθεση στον κίνδυνο και να συνεχίζει μέχρι τέσσερις εβδομάδες μετά την αναχώρηση από την περιοχή όπου υπάρχει ελονοσία.

Παιδιά: Μία εφάπαξ δόση 5 mg χλωροκίνης βάσης / kg ανά εβδομάδα την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα. Να αρχίζει μια εβδομάδα πριν από την έκθεση στον κίνδυνο και να συνεχίζει μέχρι τέσσερις εβδομάδες μετά την αναχώρηση από την περιοχή όπου υπάρχει ελονοσία.

Για πρακτικούς λόγους, τα παιδιά ηλικίας άνω των 14 ετών μπορούν να αντιμετωπίζονται ως ενήλικες. Η δόση που χορηγείται σε βρέφη και παιδιά πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό τους βάρος και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση των ενηλίκων ανεξαρτήτως βάρους.

1 - 4 ετών	125 mg
5 - 8 ετών	250 mg
9 - 14 ετών	375 mg

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις δοσολογίας για τους ηλικιωμένους, αλλά μπορεί να είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται οι ηλικιωμένοι ασθενείς έτσι ώστε η βέλτιστη δοσολογία να μπορεί να προσδιοριστεί μεμονωμένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο ή ηπατική νόσο.

γ) Αμοιβαδική ηπατίτιδα

Ενήλικες: 1000 mg ημερησίως για δύο ημέρες ακολουθούμενα από 250 mg δύο φορές την ημέρα για δύο ή τρεις εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις δοσολογίας για τους ηλικιωμένους, αλλά μπορεί να είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται οι ηλικιωμένοι ασθενείς έτσι ώστε η βέλτιστη δοσολογία να μπορεί να προσδιοριστεί μεμονωμένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο ή ηπατική νόσο.

δ) Ερυθρηματώδης λύκος

Ενήλικες: 250 mg δύο φορές την ημέρα για μία έως δύο εβδομάδες, ακολουθούμενο από μία δόση συντήρησης 250 mg ημερησίως.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις δοσολογίας για τους ηλικιωμένους, αλλά μπορεί να είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται οι ηλικιωμένοι ασθενείς έτσι ώστε η βέλτιστη δοσολογία να μπορεί να προσδιοριστεί μεμονωμένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο ή ηπατική νόσο.

ε) Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ενήλικες: Η συνήθης δοσολογία είναι 250 mg ημερησίως.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις δοσολογίας για τους ηλικιωμένους, αλλά μπορεί να είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται οι ηλικιωμένοι ασθενείς έτσι ώστε η βέλτιστη δοσολογία να μπορεί να προσδιοριστεί μεμονωμένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο ή ηπατική νόσο.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στη χλωροκίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου.
Συγχορήγηση με αμιωδαρόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν χρησιμοποιείται για προφύλαξη από την ελονοσία, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες και οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό της ανθεκτικότητας στα αντιελονοσιακά φάρμακα.

Γενικά

- Πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας, και οι δύο οφθαλμοί πρέπει να εξετασθούν με προσεκτική οφθαλμοσκόπηση για έλεγχο της οπτικής οξύτητας, του οπτικού πεδίου και της οπτικής αντίληψης χρωμάτων, και με βυθοσκόπηση. Η μη αναστρέψιμη βλάβη του αμφιβληστροειδούς και οι αλλαγές του κερατοειδούς μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας και μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Οφθαλμική εξέταση απαιτείται πριν από την έναρξη και σε διάστημα 3-6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας εάν οι ασθενείς λαμβάνουν χλωροκίνη:

- σε συνεχείς υψηλές δόσεις για περισσότερο από 12 μήνες,
- ως εβδομαδιαία θεραπεία για περισσότερο από 3 χρόνια,
- όταν η συνολική κατανάλωση υπερβαίνει τα 1,6 g/kg (συσσωρευτική δόση 100 g). Το απόλυτο βάρος σώματος χρησιμοποιούμενο σαν οδηγός για τη δοσολογία, μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία στους παχύσαρκους.

- Η τοξική επίδραση στον αμφιβληστροειδή εξαρτάται από τη δοσολογία. Υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης προκαλεί άμεση αύξηση του κινδύνου τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή.

Η ανωτέρω εξέταση θα πρέπει να γίνεται πιο συχνά ανάλογα με τον ασθενή, στις κατωτέρω περιπτώσεις:

- νεφρική ανεπάρκεια,
- ηλικιωμένοι,
- μειωμένη οπτική οξύτητα.

Εάν παρουσιασθεί κάποια οπτική διαταραχή (οπτική οξύτητα, οπτική αντίληψη χρωμάτων) η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά για πιθανή επιδείνωση. Αλλαγές του αμφιβληστροειδούς (και οπτικές ανωμαλίες) μπορεί να εμφανισθούν ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χλωροκίνη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σοβαρή υπογλυκαιμία συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συνείδησης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ή χωρίς αντιδιαβητικά φάρμακα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με χλωροκίνη πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και των σχετικών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χλωροκίνη πρέπει να ελέγξουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα τους και να επανεξετάζεται η θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

Παράταση του διαστήματος QTc

Η χλωροκίνη έχει δειχθεί ότι παρατείνει το διάστημα QTc σε ορισμένους ασθενείς.

Η χλωροκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT ή/και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως:

- καρδιοπάθεια π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- προαρρυθμικές καταστάσεις, π.χ. βραδυκαρδία (<50 bpm),
- ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών,
- μη διορθωμένη υποκαλιαιμία και/ή υπομαγνησιαμία
- και κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με παράγοντες που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες, μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση.

Το μέγεθος της παράτασης του QT μπορεί να αυξηθεί με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Συνεπώς, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 και 4.9).

Εάν εμφανιστούν σημάδια καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χλωροκίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ΗΚΓ.

Μυοκαρδιοπάθεια

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χλωροκίνη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας που οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια, μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 και 4.9). Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα καρδιομυοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χλωροκίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με κίρρωση.

Επίσης, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία. Η φωσφορική χλωροκίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρά συμπτώματα και αύξηση της ποσότητας των πορφυρινών που απεκκρίνονται στα ούρα. Αυτή η αντίδραση είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με υψηλή πρόσληψη αλκοόλ.

Ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων διάχυτης παρεγχυματικής πνευμονικής νόσου έχει εντοπιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χλωροκίνη. Μια απόκριση μετά τη θεραπεία με στεροειδή έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις.

Έχουν εντοπιστεί περιπτώσεις φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε ασθενείς που λαμβάνουν χλωροκίνη μόνη ή σε συνδυασμό με προγουανίλη. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση του DRESS μετά τη διακοπή της θεραπείας και μετά από θεραπεία με στεροειδή.

Απαιτείται προσοχή όταν η φωσφορική χλωροκίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική νόσο.

Η φωσφορική χλωροκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από τη χρήση σε άτομα με αντισπασμωδική θεραπεία ή με ιστορικό επιληψίας, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σπασμών σε συνδυασμό με χλωροκίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση της φωσφορικής χλωροκίνης σε μακροχρόνια θεραπεία υψηλής δόσης και τέτοια χρήση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο άλλο φάρμακο. Οι ασθενείς με μακροχρόνια θεραπεία θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για καρδιομυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Πλήρης αιματολογικός έλεγχος πρέπει να διεξάγεται τακτικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, καθώς μπορεί να συμβεί σπάνια καταστολή του μυελού των οστών. Απαιτείται προσοχή εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν διαταραχές του αίματος.

Η χρήση της φωσφορικής χλωροκίνης σε ασθενείς με ψωρίαση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή επιδείνωση.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ανεπάρκεια της γλυκόζης-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης, καθώς μπορεί να υπάρχει κίνδυνος αιμόλυσης.

Έχουν αναφερθεί οξείες εξωπυραμидικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χλωροκίνη, οι οποίες συνήθως εξαφανίζονται κατά τη διακοπή της θεραπείας και/ή σε συμπτωματική θεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT / με πιθανότητα επαγωγής καρδιακής αρρυθμίας

Η χλωροκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA και III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, μερικά αντι-μολυσματικά λόγω του αυξημένου κινδύνου κοιλιακής αρρυθμίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9). Η αλοφαντρίνη δεν πρέπει να χορηγείται με χλωροκίνη. Συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται και η χρήση της αντενδείκνυται. Τα αντιόξινα (άλατα αλουμινίου, ασβεστίου και μαγνησίου) και τα προσροφητικά (π.χ. καολίνη) μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση χλωροκίνης, οπότε πρέπει να λαμβάνονται χωριστά από τη φωσφορική χλωροκίνη (τουλάχιστον με απόσταση τεσσάρων ωρών).

Εάν ο ασθενής λαμβάνει κυκλοσπορίνη, τότε η χλωροκίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης.

Η χορήγηση του εμβολίου κατά της λύσσας (ανθρώπινου διπλοειδούς κυττάρου) πριν την έκθεση, δεν πρέπει να γίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν χλωροκίνη, καθώς αυτό μπορεί να καταστείλει την αντισωματική απόκριση. Όταν πρόκειται να γίνει εμβολιασμός κατά της λύσσας, το εμβόλιο αυτό πρέπει να προηγείται της έναρξης της χορήγησης χλωροκίνης κατά της ελονοσίας, διαφορετικά η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μπορεί να μειωθεί.

Η χλωροκίνη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της πραζικαντέλης. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της πραζικαντέλης εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στην αρχική δόση.

Άλλα ανθελονοσιακά φάρμακα:

Αυξημένος κίνδυνος σπασμών με mefloquine.

Καρδιακές γλυκοσίδες:

Η υδροξυχλωροκίνη και πιθανώς η χλωροκίνη αυξάνουν τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα.

Παρασυμπαθομιμητικά:

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τα συμπτώματα της μυασθένειας gravis και έτσι να μειώσουν την επίδραση της νεοστιγμίνης και της πυριδοστιγμίνης.

Φάρμακα επούλωσης του έλκος:

Η σιμετιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό της χλωροκίνης (αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα).

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων όπως αναστολείς πολλαπλών φαρμάκων και εξώθησης τοξίνης (MATE1) (π.χ. σιπροφλοξασίνη, σιμετιδίνη, ομεπραζόλη,

πυριμεθαμίνη) μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική κάθαρση χλωροκίνης, η οποία θα μπορούσε θεωρητικά να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα χλωροκίνης και ενδεχομένως υπερδοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.9). Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα όταν πραγματοποιείται αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει τη νεφρική απέκκριση χλωροκίνης.

Η χλωροκίνη μπορεί να μειώσει την ουδω για εμφάνιση σπασμών και έτσι να ανταγωνιστεί τις δράσεις των αντιεπιληπτικών (βλ. παράγραφο 4.4).

Φάρμακα θυρεοειδούς: Αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με θυροξίνη και κατά συνέπεια η δόση της θυροξίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

Υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος αναστολής της δραστηριότητας της ενδοκυτταρικής α-γαλακτοσιδάσης όταν η χλωροκίνη συγχωρηγείται με αγαλσιδάση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η φωσφορική χλωροκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν, κατά την κρίση του γιατρού, το πιθανό όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Βραχυπρόθεσμη πρόληψη ελονοσίας:

Η ελονοσία σε έγκυες γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο μητρικής θνησιμότητας, αποβολής, θνησιγένειας και χαμηλού βάρους γέννησης με το σχετικό κίνδυνο νεογνικού θανάτου. Τα ταξίδια σε περιοχές με ελονοσία θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά εάν αυτό δεν είναι εφικτό, οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματική προφύλαξη.

Μακροπρόθεσμη υψηλή δόση:

Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η φωσφορική χλωροκίνη που χορηγείται σε γυναίκες σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει εμβρυικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της όρασης, της ωτοτοξικότητας και της κοχλιακής-αιθουσαίας δυσλειτουργίας

Θηλασμός

Παρόλο που η φωσφορική χλωροκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, η ποσότητα είναι πολύ μικρή για να είναι επιβλαβής όταν χρησιμοποιείται για προφύλαξη από ελονοσία, αλλά ως εκ τούτου, η ποσότητα είναι ανεπαρκής για να αποφέρει οφέλη στο βρέφος. Απαιτείται ξεχωριστή χημειοπροφύλαξη για το βρέφος. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιούνται μακροχρόνιες υψηλές δόσεις για ρευματοειδή ασθένεια, δεν συνιστάται θηλασμός.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δυσχέρεια στην οπτική προσαρμογή μπορεί να εμφανιστεί κατά την πρώτη λήψη της φωσφορικής χλωροκίνης και οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν σε δόσεις που χρησιμοποιούνται στην προφύλαξη ή τη θεραπεία της ελονοσίας γενικά δεν έχουν σοβαρό χαρακτήρα. Όπου απαιτείται παρατεταμένη υψηλή δοσολογία, δηλ. θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο σοβαρές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τις Κατηγορίες των Οργανικών Συστημάτων βάσει του MedDRA.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$

Μη γνωστές: Δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια και Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές Καταστολή του μυελού των οστών Απλαστική αναιμία Ακοκκιοκυτταραιμία Θρομβοπενία Λευκοπενία Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές Υπερευαισθησία και αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της κνίδωσης, του αγγειοοιδήματος και του βρογχόσπασμου
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές Υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες Ψευδαισθήσεις Μη γνωστές Ψυχωτική διαταραχή συμπεριλαμβανομένου του άγχους, της αλλαγής της προσωπικότητας Αϋπνία Σύγχυση Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη γνωστές Σπασμοί (βλ. παράγραφο 4.4) Διαταραχές του οπτικού πεδίου Πονοκέφαλος Νευρομυοπάθεια Οξείες εξωπυραμιδικές διαταραχές (όπως δυστονία, δυσκινησία, προεξοχή της γλώσσας, ραιβόκρανο) (βλ. παράγραφο 4.4)
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές Εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς Βλάβες της ωχράς κηλίδας Χρωματισμός Σκοτώματα οπτικής ατροφίας Τύφλωση Αδιαφάνεια του κερατοειδούς και χρωματικές εναποθέσεις Θάμβος όρασης Διαταραχή προσαρμοστικότητας Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου συστήματος	Μη γνωστές Εμβοές

	Υποακουσία Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες Μυοκαρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Μη γνωστές Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, Παρατάση διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9)
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστές Υπόταση
Αναπνευστικό, θώρακας και μεσοθωράκιο	Μη γνωστές Διάχυτη παρεγχυματική πνευμονική νόσος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος Ναυτία Έμετος Διάρροια Κοιλιακός πόνος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες Αλλαγές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων της ηπατίτιδα και των μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστές Δερματικά εξανθήματα, κνησμός, πορφυρό δέρμα Αλωπεκία Πολύμορφο ερύθημα Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) Επιτάχυνση εμφάνισης ψωρίασης Κνησμός Αντίδραση φωτοευαισθησίας Λειχηνοειδής κεράτωση Διαταραχή μελάγχρωσης* Αποφολιδωτική δερματίτιδα Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστές Μυοπάθεια
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη γνωστές Αλλαγές στο ΗΓΚ**

*Σε παρατεταμένη χρήση

**Σε υψηλές δόσεις

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού

Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Χαρακτηριστικά

Η χλωροκίνη είναι ιδιαίτερα τοξική στην υπερδοσολογία και τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα. Τα κύρια συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν κυκλοφοριακή κατάρρευση λόγω ισχυρού καρδιοτοξικού αποτελέσματος, αναπνευστική ανακοπή και κώμα. Τα συμπτώματα μπορεί να προχωρήσουν γρήγορα και περιλαμβάνουν:

- Τα γενικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία και έμετο. Η υποκαλιαιμία είναι συχνή σε σοβαρές δηλητηριάσεις και μπορεί επίσης να αναπτυχθεί μεταβολική οξέωση. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί ηπατοτοξικότητα, νεφρίτιδα, γαστρική αιμορραγία, αιματολογικές ανωμαλίες και ψυχιατρικά χαρακτηριστικά.
- Τα νευρολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζάλη, υπνηλία, θολή όραση, διπλωπία και, σπάνια, τύφλωση. Μπορεί να προηγούνται ανησυχίας, αυξημένης διέγερσης και σπασμών. Το κώμα είναι λιγότερο κοινό.
- Τα καρδιολογικά συμπτώματα εμφανίζονται συχνά σε πρώιμο στάδιο. Μπορεί η πρώτη εκδήλωση να είναι καρδιακή ανακοπή. Η υπόταση είναι πολύ συχνή και μπορεί να προχωρήσει σε καρδιογενές σοκ και πνευμονικό οίδημα.

Σε σοβαρή δηλητηρίαση, μπορεί να παρουσιαστεί σύμπλεγμα QRS, βραδυαρρυθμίες, κομβικός ρυθμός, παράταση QT, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακή ταχυκαρδία, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades des pointes), κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η διαταραχή της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας με ευρύ QRS και η παράταση του διαστήματος QT είναι πιο συχνά από τη διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Η κοιλιακή ταχυκαρδία και η μαρμαρυγή τείνουν να εμφανίζονται νωρίς, ενώ η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία αναπτύσσεται μετά από περίπου 8 ώρες.

Διαχείριση

Η οξεία υπερδοσολογία με χλωροκίνη μπορεί να είναι ταχέως θανατηφόρα και η εντατική υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αμέσως.

Ο θάνατος μπορεί να οφείλεται σε κυκλοφορική ή αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιακή αρρυθμία, αλλά συνήθως οφείλεται σε καρδιακή ανακοπή που σχετίζεται με τις άμεσες επιδράσεις στο μυοκάρδιο. Εάν δεν υπάρχει αποδεδειγμένη καρδιακή παροχή εξαιτίας αρρυθμιών, ασυστολιού ή ηλεκτρομηχανικού διαχωρισμού, η εξωτερική θωρακική συμπίεση θα πρέπει να συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεται ή μέχρι να δοθεί η αδρεναλίνη και η διαζεπάμη (βλ. παρακάτω).

Πρώτον, διατηρήστε έναν καθαρό αεραγωγό και εξασφαλίστε επαρκή αερισμό. Το όφελος από τη γαστρική πλύση είναι αβέβαιο, αλλά ο ενεργός άνθρακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών, εντός 1 ώρας από την κατάποση βάσης χλωροκίνης πάνω από 10 mg / kg ως εφάπαξ δόση ή για οποιαδήποτε ποσότητα σε παιδί ηλικίας 5 ετών και κάτω, καθώς μπορεί να μειώσει την απορρόφηση οποιασδήποτε παραμένουσας χλωροκίνης από το έντερο. Ο ενεργός άνθρακας θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται εντός 1 ώρας από την κατάποση μιας εβδομαδιαίας δόσης που λαμβάνεται σε 2 ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες. Εναλλακτικά, η γαστρική πλύση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ενήλικες εντός 1 ώρας από την πιθανή υπερβολική δόση που κρίνεται απειλητική για τη ζωή. Υπάρχει κίνδυνος καρδιακής ανακοπής μετά από αναρρόφηση γαστρικού περιεχομένου σε πιο σοβαρές περιπτώσεις.

Συστήνεται παρακολούθηση της κυκλοφοριακής κατάστασης (με μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης), του καρδιακού ρυθμού, της αναπνοής, της συνείδησης και της απέκκρισης ούρων. Να ελέγχεται η ουρία και οι ηλεκτρολύτες, η λειτουργία του ήπατος και το αίμα σε συμπτωματικούς ασθενείς. Συνιστάται η ανάλυση αερίων του αρτηριακού αίματος σε ασθενείς που έχουν μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή έχουν μειώσει τον κορεσμό οξυγόνου στην παλμική οξυμετρία.

Δεν είναι σαφές εάν η αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας είναι απαραίτητη αλλά μπορεί να έχει προστατευτικό αποτέλεσμα και δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται στα αρχικά στάδια της δηλητηρίασης. Ο βαθμός υποκαλιαιμίας μπορεί να συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της δηλητηρίασης με χλωροκίνη. Εάν παραμείνει πέραν των 8 ωρών, πρέπει να πραγματοποιηθεί προσεκτική αντιμετώπιση με συχνή βιοχημική παρακολούθηση της προόδου. Η επαναλαμβανόμενη υπερκαλιαιμία αποτελεί κίνδυνο κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης.

Σε περίπτωση επιμένουσας μεταβολικής οξέωσης, πρέπει να εξετάζεται η ενδοφλέβια χρήση διττανθρακικού νατρίου. Η ταχεία αντιμετώπιση είναι ιδιαίτερα σημαντική αν υπάρχει παράταση του διαστήματος QRS. Η ηλεκτρική ανάταξη ενδείκνυται για κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή.

Οι καρδιακές αρρυθμίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η χρήση αντι-αρρυθμικών φαρμάκων (όπως εκείνων με αποτελέσματα παρόμοια με την κινιδίνη) πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω συμπίεση του μυοκαρδίου και να επιδεινώσει την υπόταση.

Η έγκαιρη χορήγηση των ακόλουθων έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε περιπτώσεις σοβαρής δηλητηρίασης:

1. Χορήγηση αδρεναλίνης παρεντερικά μέχρι να αποκατασταθεί επαρκής συστολική αρτηριακή πίεση (πάνω από 100 mg / Hg). Η αδρεναλίνη μειώνει τις επιδράσεις της χλωροκίνης στην καρδιά μέσω των ινοτροπικών και αγγειοσυσταλτικών επιδράσεών της.
2. Χορήγηση διαζεπάμης παρεντερικά: Η διαζεπάμη μπορεί να μειώσει την καρδιοτοξικότητα της χλωροκίνης.

Η οξίνιση των ούρων, η αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή διήθηση ή η πλασμαφαίρεση δεν έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αξία στην αντιμετώπιση δηλητηρίασης με χλωροκίνη. Η χλωροκίνη εκκρίνεται πολύ αργά, επομένως περιπτώσεις υπερδοσολογίας απαιτούν παρατήρηση για αρκετές ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπρωτοζωικά, Ανθελονοσιακά, κωδικός ATC: P01B A01

Ο τρόπος δράσης της χλωροκίνης στα πλασμάδια δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η χλωροκίνη δεσμεύεται από το DNA και μεταβάλλει τις ιδιότητές του. Η χλωροκίνη δεσμεύεται επίσης από τη σιδηροπρωτοπορφυρίνη IX και αυτό οδηγεί σε λύση της πλασματικής μεμβράνης.

Στην κατασταλτική θεραπεία, η χλωροκίνη αναστέλλει το ερυθροκυτταρικό στάδιο ανάπτυξης των πλασμοδίων. Σε οξείες περιπτώσεις ελονοσίας, διακόπτει την ερυθροκυτταρική σχιζογονία του παρασίτου. Η ικανότητά της να συγκεντρώνεται σε παρασιτοποιημένα ερυθροκύτταρα μπορεί να ευθύνεται για την εκλεκτική τοξικότητά της έναντι των ερυθροκυτταρικών σταδίων της πλασμοδιακής μόλυνσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μελέτες σε εθελοντές που χρησιμοποίησαν εφάπαξ δόσεις φωσφορικής χλωροκίνης ισοδύναμης με 300 mg βάσης έδειξαν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα τα οποία επιτεύχθηκαν μέσα σε μία έως έξι ώρες. Αυτά τα επίπεδα βρίσκονται σε συγκεντρώσεις 54 - 102 μικρογραμμάρια / λίτρο, ενώ η συγκέντρωση σε όλο το αίμα είναι περίπου 4 έως 10 φορές υψηλότερη. Μετά από μία δόση, η χλωροκίνη μπορεί να ανιχνευθεί στο πλάσμα για περισσότερες από τέσσερις εβδομάδες. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων φωσφορικής χλωροκίνης είναι 89%. Η χλωροκίνη διανέμεται ευρέως στους ιστούς του σώματος, όπως τα μάτια, τα νεφρά, το ήπαρ και τους πνεύμονες, όπου η παραμονή παρατείνεται. Η απομάκρυνση της χλωροκίνης είναι αργή, με μια ευρεία εκθετική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η αρχική φάση κατανομής έχει χρόνο ημιζωής 2-6 ημέρες, ενώ η τελική φάση αποβολής είναι 10-60 ημέρες. Περίπου το 50-70% της χλωροκίνης στο πλάσμα δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Ο κύριος μεταβολίτης είναι η μονοδεκυλοχλωροκίνη, η οποία φθάνει σε μέγιστη συγκέντρωση 10-20 μικρογραμμάρια/λίτρο μέσα σε λίγες ώρες. Σε μέση ανάκτηση στα ούρα, εντός 3-13 εβδομάδων εμφανίζεται περίπου το 50% της χορηγούμενης δόσης, το περισσότερο από το οποίο είναι αμετάβλητο φάρμακο και το υπόλοιπο ως μεταβολίτης. Η χλωροκίνη μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα για αρκετούς μήνες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φωσφορική χλωροκίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για πολλά χρόνια στην κλινική πρακτική. Δεν υπάρχουν δεδομένα από ζώα τα οποία να προσθέτουν σημαντικές πληροφορίες που να αφορούν το γιατρό και οι οποίες δεν αναφέρονται σε οποιαδήποτε άλλο σημείο του παρόντος εγγράφου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο, μαγνήσιο στεατικό, τάλκης.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

12 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη από 25°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη για προστασία από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από φύλλα PVC /PVDC/Aluminium. Κάθε κυψέλη περιέχει 10 λευκά δισκία. Χάρτινο κουτί που φέρει τις απαραίτητες επισημάνσεις και περιλαμβάνει τα δισκία (3 κυψέλες x 10) και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

14^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

e-mail: unipharma@uni-pharma.gr



Pharmaceutical Laboratories S.A.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ