

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PLAQUENIL 200 mg филм-обложени таблети.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 200 mg хидроксицхлорокин сулфат.

Екципиенси со познат ефект: една таблета содржи 35.25 mg лактоза (како монохидрат).

За целата листа на ексципиенси, видете во дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Бела, биконвексна таблета со рамна површина, со втиснато "200" на едната страна и изгравирани HCQ на другата страна од таблетата.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

##### Возрасни пациенти

PLAQUENIL е индициран за третман на ревматоиден артритис, дискоиден и системски ериматоиден лупус како и дерматолошки нарушувања предизвикани или влошени од дејство на сончева светлина.

##### Педијатриски пациенти

Третман на јувенилен идиопатски артритис (во комбинација со друга терапија), дискоиден и системски ериматоиден лупус.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

##### ***Начин на употреба***

PLAQUENIL таблетите се наменети за перорална употреба. Секоја доза треба да се земе со оброк или со чаша млеко.

Хидроксицхлорокин има кумулативен ефект и потребно е да поминат неколку недели за да се манифестира користа од терапијата, за разлика од минорните несакани ефекти кои може да се јават релативно рано по почеток со третманот.

При примена за третман на ревматска болест, доколку кај пациентот до 6-тиот месец не дојде до подобрување на состојбата терапијата со хидроксицхлорокин треба да се прекине. При употреба во третман на фотосензитивни нарушувања, лекот треба да се дава за време на периодот на максимална изложеност на светлина.

##### ***Дозирање***

##### Возрасни пациенти (вклучително и постари лица)

Треба да се примени минимална ефективна доза. Дозата не смее да надмине 6.5 mg/kg/ден (пресметано според идеална не според индивидуална телесна тежина) и треба да изнесува или 200 mg или 400 mg на ден. Таблетата од 400 mg не треба да се применува кај возрасни пациенти со идеална телесна тежина под 62 kg.

##### Педијатриски пациенти

Треба да се примени минимална ефективна доза. Дозата не смее да надмине 6.5 mg/kg/ден (пресметано според идеална телесна тежина); заради тоа, таблетата од 200 mg не е соодветна за употреба кај деца со идеална тежина под 31 kg.

#### 4.3 Контраиндикации

- Позната преосетливост кон 4-аминокинолини.
- Претходно постоечка макулопатија.
- Возраст под 6 години (таблетите од 200 mg не се соодветни за употреба кај лица со телесна тежина <35 kg) или со идеална телесна тежина <31 kg (видете во дел 4.2).

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

##### Ретинопатија

Пред почеток со терапија со PLAQUENIL на сите пациенти треба да им се направи офталмолошки преглед, а потоа прегледот треба да се повторува најмалку на секои 12 месеци.

Ретиналната токсичност е изразено дозно-зависна. Ризикот од оштетување на ретината е мал при употреба на дневна доза до 6.5 mg/kg телесна тежина. Надминувањето на препорачаната доза нагло го зголемува ризикот од ретинална токсичност.

Офталмолошкиот преглед треба да опфати испитување на острината на видот и колорниот вид, внимателна офталмоскопија, фундоскопија и тестирање на централниот вид со црвена мета.

Овој преглед треба почесто да се изведува и да се прилагоди на пациентот во следните ситуации;

- ако дневната доза надминува 6.5 mg/kg телесна тежина (како водич при дозирањето се користи апсолутната телесна тежина);
- ренална инсуфициенција;
- оштрина на видот под 6/8;
- возраст над 65 години;
- кумулативна доза над 200 g.

Со употреба на лекот PLAQUENIL треба да се прекине веднаш кај секој пациент кој ќе развие абнормална окуларна пигментација, дефект во видното поле или било какви аномалии кои не може да се објаснат со потешкотии во акомодацијата (видете дел 4.8). Пациентите треба да се на продолжено следење бидејќи промените во ретината и нарушувањата на видот може да прогредираат и по прекин со третманот (видете дел 4.8).

Не се препорачува конкомитантна употреба на хидроксихлорокин со други лекови со позната ретинална токсичност.

##### Хипогликемија

Докажано е дека хидроксихлорокин може да предизвика тешка хипогликемија вклучително и губиток на свеста кој може да е живото загрозувачки кај пациентите кои примале или не примале антидијабетици. Пациентите кои се на терапија со хидроксихлорокин треба да се предупредат за потенцијалниот ризик од хипогликемија и придружните клинички знаци и симптоми. На пациентите кои за време на терапијата со хидроксихлорокин ќе развијат клинички симптоми индикативни за хипогликемија треба да им се одреди концентрацијата на гликоза во крвта и доколку е потребно да примат соодветна терапија.

#### Пролонгација на QT интервалот

Хидроксихлорокин има потенцијал да го продолжи QT интервалот кај пациентите со присутни специфични фактори на ризик.

Хидроксихлорокин треба внимателно да се користи кај пациенти со вродено или потврдено продолжување на QT интервалот и / или со присутни познати фактори на ризик за продолжување на QT интервалот, како што се:

- срцеви заболувања, на пример, срцева слабост, миокарден инфаркт;
- проаритмички состојби на пр., брадикардија (<50 bpm);
- историја на вентрикуларна дисритмија;
- некоригирана хипокалемија и / или хипомагнезимија;
- при конкомитантна администрација со агенси кои го пролонгираат QT интервалот (видете дел 4.5) бидејќи тоа може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларна аритмија. Степенот на пролонгација на QT интервалот може да се зголеми со зголемување на концентрацијата на лекот. Затоа, препорачаната доза не треба да се надминува (видете исто така, делови 4.5 и 4,8).

Доколку за време на терапијата со хидроксихлорокин се јават знаци на срцева аритмија, со третманот треба да се прекине и да му се направи ЕКГ на пациентот.

#### Хронична срцева токсичност

Пријавени се случаи на кардиомиопатија што резултира во срцева слабост, во некои случаи и со фатален исход, кај пациенти третирани со PLAQUENIL (види дел 4.8 и дел 4.9). Се препорачува клинички мониторинг за знаци и симптоми на кардиомиопатија и доколку се развие оваа состојба, третманот со PLAQUENIL треба да се прекине. При дијагноза на нарушувања на срцевата спроводливост (блок на гранка/атрио-вентрикуларен блок), како и бивентрикуларна хипертрофија треба да се земе предвид дека може да се поврзани со хронична срцева токсичност (види дел 4,8).

PLAQUENIL треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои употребуваат лекови кои можат да предизвикаат негативни очуларни или кожни реакции. Посебна претпазливост е потребна и во следните случаи:

- кај пациенти со хепатална или ренална болест и кај оние кои се на терапија со лекови за кои е познато дека влијаат врз овие органи. Кај пациентите со сериозно нарушена ренална или хепатална функција, треба да се одреди плазматската концентрација на хидроксихлорокин и соодветно да се прилагоди дозата.
- кај пациенти со тешки гастроинтестинални, невролошки или крвни нарушувања.

Исто така внимание се препорачува и кај пациенти со осетливост на кинин, кај оние со недостаток на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа, лица со порфирија кутанеа тарда кои можат да бидат влошени со хидроксихлорокин, и кај пациенти со псоријаза бидејќи најверојатно се со зголемен ризик од појава на несакани реакции на кожата.

Забележани се многу ретки случаи на суицидно однесување кај пациенти третирани со хидроксихлорокин.

Малите деца се особено чувствителни на токсичните ефекти на 4-аминокинолините; заради тоа пациентите треба да се предупредат да го чуваат лекот PLAQUENIL подалеку од дофат на деца.

#### Друг мониторинг при долготраен третман

На пациентите на долготрајна терапија периодично треба да им се прави диференцијална крвна слика со одредување на број на крвни клетки и при појава на абнормалности третманот со хидроксихлорокин треба да се прекине (види дел 4.8). Сите пациенти на долготрајна терапија треба да подлежат на периодично испитување на функцијата на скелетната мускулатура и тетивните рефлекси; ако се забележи појава на слабост, третманот треба да се прекине (види дел 4.8).

#### Потенцијален канцероген ризик

Експерименталните податоци покажаа потенцијален ризик од предизвикување на генетски мутации. Анимални податоци за канцерогеност на основниот лек хлорокин се достапни само за еден специес и резултатите од студијата не укажале на канцероген ефект на лекот (види дел 5.3). Нема доволно податоци од студии спроведени кај луѓе за да се исклучи зголемениот ризик од појава на карцином кај пациенти кои се на долготрајна терапија.

Пациентите со ретка наследна интолеранција на галактоза, дефицит на Lарр лактаза или малапсорпција на глукоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

При примена на PLAQUENIL може да се јават екстрапирамидални нарушувања (Види дел 4.8).

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Пријавено е дека хидроксихлорокин сулфат ја зголемува плазматската концентрација на дигоксин; кај пациентите на конкомитантна терапија треба внимателно да се следи серумското ниво на дигоксин.

Хидроксихлорокин сулфат може да подлежи на неколку од познатите интеракции на хлорокин, иако не се пријавени специфични извештаи.

Овие интеракции вклучуваат: потенцирање на неговото директно блокирачко дејство на невромускулниот спој од страна на аминокликозидните антибиотици; инхибиција на неговиот метаболизам од циметидин што може да резултира со зголемена плазматска концентрација на антималяриот; антагонизам на ефектот на неостигмин и пиридостигмин; намалување на имуниот одговор (создавање на антитела) при примарна имунизација со интрадермална хумана вакцина против беснило.

#### Лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот / со потенцијал да предизвикаат срцева аритмија.

Хидроксихлорокин треба внимателно да се користи кај пациенти кои примаат лекови за кои е познато дека го пролонгираат QT интервалот, на пр., класа IA и III антиаритмици, трициклични антидепресиви, антипсихотици, некои антиинфективни лекови заради зголемениот ризик од вентрикуларна аритмија (види дел 4.4 и 4.9). Халофантрин не треба да се администрира со хидроксихлорокин.

При ко-администрирација на циклоспорин и хидроксихлорокин била пријавена зголемена плазматска концентрација на циклоспорин.

Администрирација на хидроксихлорокин со антималярици за кои е познато дека го намалуваат прагот за конвулзии (на пр. мефлокин) може да го зголеми ризикот од конвулзии.

Активноста на антиепилептичните лекови може да биде нарушена ако се ко-администрираат со хидроксихлорокин.

Како и со хлорокин, антацидите можат да ја намалат апсорпцијата на хидроксихлорокин, па затоа се препорачува помеѓу дозирањето на PLAQUENIL и антацидна терапија да се запази временски интервал од четири часа.

Во студијата за интеракција со примена на една доза, било забележано дека хлорокин ја намалува биорасположивоста на празиквантел. Не е познато дали при ко-администрација на хидроксихлорокин и празиквантел се јавува сличен ефект. По екстраполација, заради сличностите во структурата и фармакокинетичките параметри помеѓу хидроксихлорокин и хлорокин, може да се очекува сличен ефект за хидроксихлорокин.

Постои теоретски ризик од инхибиција на интрацелуларната активност на  $\alpha$ -галактозидаза кога хидроксихлорокин се ко-администрира со агалзидаза.

Доколку е можно, треба да се избегне истовремена употреба со лекови со окулотоксичен или хемотоксичен потенцијал.

Бидејќи хидроксихлорокин може да ги потенцира ефектите на хипогликемичната терапија, може да е потребно намалување на дозите на инсулин или антидијабетиците.

#### **4.6 Употреба за време на бременост и доење**

##### ***Бременост***

Достапни се само ограничени не-клинички податоци за хидроксихлорокин. Во студиите за животни, по изложување на мајките на високи дози, откриена е репродуктивна токсичност на хлорокин, супстанција многу слична на хидроксихлорокин. Претклиничките податоци за хлорокин укажуваат на потенцијален ризик од генотоксичност кај некои тест системи (види дел 5.3)

За хидроксихлорокин, кога се користи како долготрајна терапија со примена на високи дози кај авто-имуни болни:

Обсервациските студии, како и мета-анализите, вклучувајќи и потенцијални студии за долгорочна употреба со голема изложеност, не укажуваат на статистички значаен пораст на ризикот од вродени малформации или неповолен исход на бременоста.

Хидроксихлорокин ја преминува плацентарната бариера. Треба да се напомене дека употребата на терапевтски дози од 4-аминокинолини е поврзана со оштетување на централниот нервен систем, вклучително и ототоксичност (аудитивна и вестибуларна токсичност, вродена глувост), хеморагии и абнормална пигментација на ретината. Овие ефекти не се потврдени во поголеми опсервациски студии. Податоците од опсервациските студии, како и мета-анализите вклучително и проспективните студии за долготрајна употреба на високи дози не укажуваат на статистички сигнификантно зголемување на ризикот од конгенитални малформации или неповолен исход на бременоста.

Хидроксихлорокин сулфат треба да се избегнува за време на бременост, освен кога, според процената на лекарот, индивидуалните потенцијални придобивки го надминуваат потенцијалниот ризик од третманот.

##### ***Плодност***

Нема информации за ефектот на хидроксихлорокин сулфат врз плодноста на човекот. Во студиите за животни, хлорокин, супстанција слична на хидроксихлорокин,

манифестирала негативни ефекти врз плодноста на машките примероци (види дел 5.3).

### Доење

Хидроксихлорокин се излучува во мајчиното млеко (помалку од 2% од дозата која ја примила мајката по корекција на телесната тежина). При потреба од долгорочен третман со хидроксихлорокин за време на лактацијата треба внимателно да се размисли заради бавната стапка на елиминација и потенцијалот за акумулација на токсична количина од лекот кај новороденото. Познато е дека новороденчињата се екстремно чувствителни на токсичните ефекти на 4-аминокинолините.

Постојат многу ограничени податоци за безбедноста на доенчињата за време на долгорочен третман со хидроксихлорокин; докторот кој го води лекувањето треба внимателно да го процени потенцијалниот ризик наспроти придобивката од употребата на лекот за време на доење, според индикацијата и времетраењето на терапијата.

### 4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Кратко по почетокот на третманот пријавена е нарушена акомодација на видот, што може да доведе до замаглување на видот; пациентите треба да бидат предупредени во врска со возење или ракување со машини. Доколку состојбата не е самолимитирачка, се повлекува со намалување на дозата или по прекин на третманот.

### 4.8 Несакани дејства

Класификацијата на фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е направена според следната градација:

Многу чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); повремени ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ); многу ретки ( $\leq 1/10000$ ); не се познати (фреквенцијата на јавување не може да се пресмета од постоечките податоци).

Во секоја група, несаканите дејства се подредени според опаѓање на нивниот интензитет.

Класа на органи и системи	Многу често	Често	Повремено	Ретко	Многу ретко	Непозната фреквенција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем						Депресија на коскената срцевина Анемија Апластична анемија, Агранулоцитоза, Леукопенија Тромбоцитопенија
Нарушувања во имунолошкиот систем						Уртикарија Ангиедем Бронхоспазам
Нарушувања на метаболизмот		Анорексија				Хипогликемија Хидроксихлоро

Регулаторно тело за здравствени производи

<b>и исхраната</b>						кин може да доведе до егзацербација на порфирија
<b>Психијатриски нарушувања</b>		Нестабилно расположение	Нервоза			Психоза Суицидно однесување
<b>Нарушувања во нервниот систем</b>		Главоболка	Вртоглавица			При употреба на оваа класа на лекови пријавени се конвулзии; Екстрапирамидални симптоми како дистонија, дискинезија, тремор (видете дел 4.4)
<b>Нарушувања на окото</b>		Заматен вид заради нарушената акомодација која е дозно-зависна и реверзибилна	Ретинопатија, со промени во пигментација и дефекти на видното поле. Во својата рана форма, ретинопатијата е реверзибилна при прекин на третманот со хидроксицхлорокин. Ако состојбата се развие, постои ризик од прогресија дури и по прекин со терапијата. Пациентите со ретинални промени првично може да се асимптоматски или може да имаат скотоматозен вид со парацентралне			Пријавени се случаи на макулопатија и макуларна дегенерација кои може да се иреверзибилни

Регулаторно тело за здравствени производи

			н, перицентрален прстен, привремени скотомии и абнормална перцепција на боја Пријавени се промени на рожницата вклучувајќи едем и заматувања Тие се или без симптоми или може да предизвикаат нарушувања како хало, заматување на видот или фотофобија. Тие може да се транзиторни или реверзибилни по прекин со третманот.			
<b>Нарушувања на увото и лабиринтот</b>			Вертиго тинитус			Губиток на слухот
<b>Нарушувања на срцето</b>						Продолжување на QT интервалот кај пациенти со специфични фактори на ризик, кои може да доведат до аритмија ( <i>torsade de pointes</i> , вентрикуларна тахикардија) Кардиомиопатија која може да резултира со срцева слабост



Регулаторно тело за здравствени производи

						и во некои случаи фатален исход (види Дел 4.4 и Дел 4.9). При појава на нарушувања во спроводливост а (блок на гранка / атрио-вентрикуларен срцев блок) како и бивентрикуларна хипертрофија треба да се земе во предвид хронична токсичност на лекот. Овие промени може да се повлечат при прекин со терапијата.
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>	Абдоминална болка, Наузеа	Дијареа, Повраќање ; Овие симптоми обично веднаш се повлекуваат со намалување на дозата или со прекин на третманот				
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>			Абнормални наоди на функционалните хепатални тестови			Фулминантно затајување на функцијата на црниот дроб
						Дислипидемија
<b>Кожни и поткожно-ткивни нарушувања</b>		Исип по кожата пруритус	Нарушувања на пигментацијата на кожата и мукозни			Булозни кожни ерупции вклучувајќи Мултиформен еритем,

Регулаторно тело за здравствени производи

			<p>мембрани, белење на косата, алопеција          Овие промени обично брзо се повлекуваат со прекин на третманот.</p>		<p>Steven-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза, системска реакција на лекот асоцирана со исип, еозинофилија и системски симптоми (DRESS) синдром), фотосензитивност, ексфолијативен дерматитис, акутен генерализиран а егзантематозна пустулоза (AGEP). АГЕП треба да се разликува од псоријаза, иако хидроксицхлорокин може да преципитира напади на псоријаза. Тоа може да биде поврзано со треска и хиперлеукоцитоза. Исходот обично е поволен по повлекување на лекот.</p>
<p><b>Мускулоскелетн и нарушувања и нарушувања во сврзното ткиво</b></p>			<p>Сензомоторн и нарушувања</p>		<p>Миопатија на скелетните мускули или невромиопатија што води до прогресивна слабост и атрофија на проксималната мускулатура. Миопатијата</p>

						<p>може да е реверзибилна по повлекување на лекот но закрепнувањето може да трае повеќе месеци. Нарушување на тетивните рефлекси (намалување) и абнормална нервна спроводливост</p>
--	--	--	--	--	--	---

#### **Пријавување на суспектните несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку HPRА Pharmacovigilance, Website: [www.hpra.ie](http://www.hpra.ie).

Во Република Северна Македонија, медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Предозирањето со 4-аминокинолини е опасно, особено кај новороденчињата, каде апликацијата на дози помали од 1-2 g резултирала со фатален исход.

Симптомите на предозирање може да вклучуваат главоболка, нарушувања во видот, кардиоваскуларен колапс, конвулзии, хипокалемија, нарушувања на ритмот и спроводливоста, вклучително и продолжување на QT интервалот, *torsade de pointes*, вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација, проширен QRS комплекс, брадиаритмии, нодален ритам, атриовентрикуларен блок проследен со ненадејно и потенцијално фатално респираторно и срцево затајување.

Потребна е итна медицинска помош, бидејќи овие ефекти може да се јават брзо по предозирање. Треба веднаш да се испразни желудникот, со индуцирано повраќање или со гастрична лаважа. Апликацијата на активен јаглен во доза најмалку пет пати повисока од внесената доза на лекот предозирање може да ја инхибира понатамошната апсорпција доколку се внесе во желудникот преку туба, после лаважата и во рок од 30 минути по внес на токсичната доза од лекот.

Во случаи на предозирање треба да се земе во предвид парентерална апликација на дијазепам бидејќи е докажано дека може да има поволен реверзибилен ефект врз кардиотоксичноста индуцирана од хлорокин.

По потреба, може да се воведат респираторната поддршка и справување со шокот.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Антималаричните агенси како хлорокин и хидрокси хлорокин имаат неколку фармаколошки дејства на кои се должи нивниот терапевтски ефект во третманот на ревматска болест, но улогата на секое од нив не е позната. Фармаколошките дејства вклучуваат интеракција со сулфидрилните групи, интерференција во ензимската активност (вклучително и фосфолипаза, NADH - цитохром Ц редуктаза, холинестераза, протеази и хидролази), врзување за ДНК, стабилизација на лизозомските мембрани, инхибиција на создавањето на простагландини, инхибиција на полиморфонуклеарната хемотакса и фагоцитозата, можна интерференција со лачење на интерлеукин 1 од моноцитите и инхибиција на ослободувањето на супероксид од неутрофилите.

### **5.2 Фармакокинетски својства**

По перорална администрација хидрокси хлорокин брзо се апсорбира. Средната биорасположивост е приближно 74%. Хидрокси хлорокин опсежно се дистрибуира низ целото тело, акумулирајќи се во крвните клетки и другите ткива како што се хепарот, белите дробови, бубрезите и очите; делумно се метаболизира во активни етилирани метаболити во црниот дроб и воглавно се елиминира преку бубрезите (23-25% во непроменета форма) но и преку жолчката. Елиминацијата на лекот е бавна а терминалниот полуживотот на елиминација е околу 50 дена (цела крв) и 32 дена (плазма).

Хидрокси хлорокин ја преминува плацентарната бариера и веројатно наликува на преминувањето на хлорохин во мајчиното млеко.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**

Достапни се само ограничени претклинички податоци за хидрокси хлорокин. Земајќи ја во предвид сличноста во структурата и фармаколошкиот ефект, се разгледуваат податоците за хлорокин.

#### Генотоксичност / Канцерогеност

Постојат ограничени податоци за генотоксичноста/канцерогениот ефект на хидрокси хлорокин. Хлорокин (супстанција слична на хидрокси хлорокин) бил генотоксичен во не-GLP *ин-витро* тестовите. Во две годишна студија за канцерогеност кај стаорци на не-GLP исхрана, хлорокин не покажал канцероген потенцијал.

#### Репродуктивна и развојна токсичност

Хидрокси хлорокин ја преминува плацентарната бариера. Во не-GLP студии спроведени кај глвци и мајмуни, бил забележан трансплацентарен премин на хлорокин (супстанција слична на хидрокси хлорокин) и негова акумулација во ткивото на окото и увото на плодот. Апликацијата на високи дози на хлорокин кај бремени стаорци резултирала со фетотоксични ефекти и појава на анофталмија и микрофталмија. Во студиите кај стаорци, хлорокин ја намалил секрецијата на тестостерон, тежината на тестисите и епидидимусот и предизвикал производство на абнормална сперма.

Нема претклинички податоци за безбедност кои би можеле да се додадат на веќе наведените во другите делови од овој Збирен Извештај за Особините на Лекот.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Магнезиум стеарат

Повидон

Opadry OY-L-28900

(содржи хипромелоза, макрогол 4000, титаниум диоксид- E171, лактоза монохидрат)

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не се познати.

### **6.3 Рок на траење**

3 (три) години.

### **6.4 Начин на чување**

Не се потребни посебни услови за чување на медицинскиот производ.

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Ambeg стаклено шише со капаче. Пакување со 100 таблети.

HDPE шише со LDPE капаче. Пакување со 56 таблети.

PVC/aluminium блистер. Пакување со 56 или 60 таблети.

Не пазарот не мора да се достапни сите пакувања.

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Неупотребената количина од лекот и отпадниот материјал треба да се отстранат во согласност со локалните законски прописи.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Sanofi-Aventis Ireland Limited T/A SANOFI

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ireland

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

PA0540/155/001

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ ВО ЕУ**

Датум на прва регистрација: 1 Април 1977

Датум на последна обнова на одобрението за промет: 1 Април 2007.

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март, 2020