

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

### **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
кратка характеристика на продукта Приложение 1  
Към Рег. № 20200095  
Разрешение № 66486 / 10-09-2024  
BG/MA/MP -  
Собрание №

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МориВид 200 mg филмирани таблетки  
MoriVid 200 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Хидроксихлорохинов сулфат (hydroxychloroquine sulfate) 200 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки с релефно изображение 200 от едната страна и гладки от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

*Възрастни*

Превенция и лечение на малария.

Ревматоиден артрит.

Лечение на дискоиден и системен лупус еритематозус.

Дерматологични нарушения, причинени или изострени от слънчева светлина.

*Деца ( $\geq 6$  години и  $\geq 31$  kg)*

Лечение на ювенилен идиопатичен артрит при деца (в комбинация с други терапии).

Лечение на дискоиден и системен лупус еритематозус.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Дозировка*

Профилактика на малария

Дозата трябва да се прилага в един и същ ден всяка седмица. Профилактиката започва една седмица преди деня на пристигането и продължава поне 4 седмици след отпътуване от зоната на маларията.

Възрастни: 400 mg (2 таблетки) веднъж седмично.

Лечение на малария

Възрастни: Първоначално 800 mg (4 таблетки), 6 часа по-късно 400 mg (2 таблетки) и след това 400 mg (2 таблетки) дневно в продължение на 2 дни, (3 дни за хора с тегло над 60 kg).

Профилактично за фоточувствителни заболявания

Възрастни: 200-400 mg дневно, започвайки 14 дни преди очакваното начало на излагане на слънце.

Полиморфен светлинен обрив и дискоиден лупус еритематозус

Възрастни: Първоначално 400-800 mg дневно. Поддържаща доза 200-400 mg дневно.



### Болести на съединителната тъкан

Възрастни: 200-400 mg дневно.

### Педиатрична популация

Трябва да се използва най-малко ефективната доза и не трябва да надвишава 6,5 mg/kg/ден на базата на идеалното тегло. Следователно таблетката от 200 mg не е подходяща за деца с идеално тегло под 31 kg.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към хидроксихлорохинов сулфат, 4-аминохинолинови съединения или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Псориазис
- Ретинопатия, макулопатия. Промени в зрителното поле, независимо от генезиса им
- Неврогенна загуба на слуха.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Трябва да се спазват официалните указания за превенция и лечение на малария.

### **Ретинопатия**

Токсичните прояви върху ретината са дозо-зависими. Рискът от увреждания на ретината е малък при дневни дози от до 6,5 mg/kg телесно тегло. Превияването на препоръчителната дневна доза значително повишава риска от ретинална токсичност. В случай на ретинопатия, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Трябва да се извърши комплексен офталмологичен преглед и на двете очи, вкл. офталмоскопия за зрителна острота, централно зрително поле и цветно зрение, както и фундоскопия преди започване на дългосрочно лечение и след това поне веднъж годишно по време на лечението.

При деца винаги трябва да се прави преглед от офталмолог. Пациенти със зрителна острота под 0,8 и пациенти над 65 години трябва да бъдат прегледани от офталмолог преди започване на лечението.

Редовни очни прегледи (на всеки 3-6 месеца) трябва да се извършват в следните случаи:

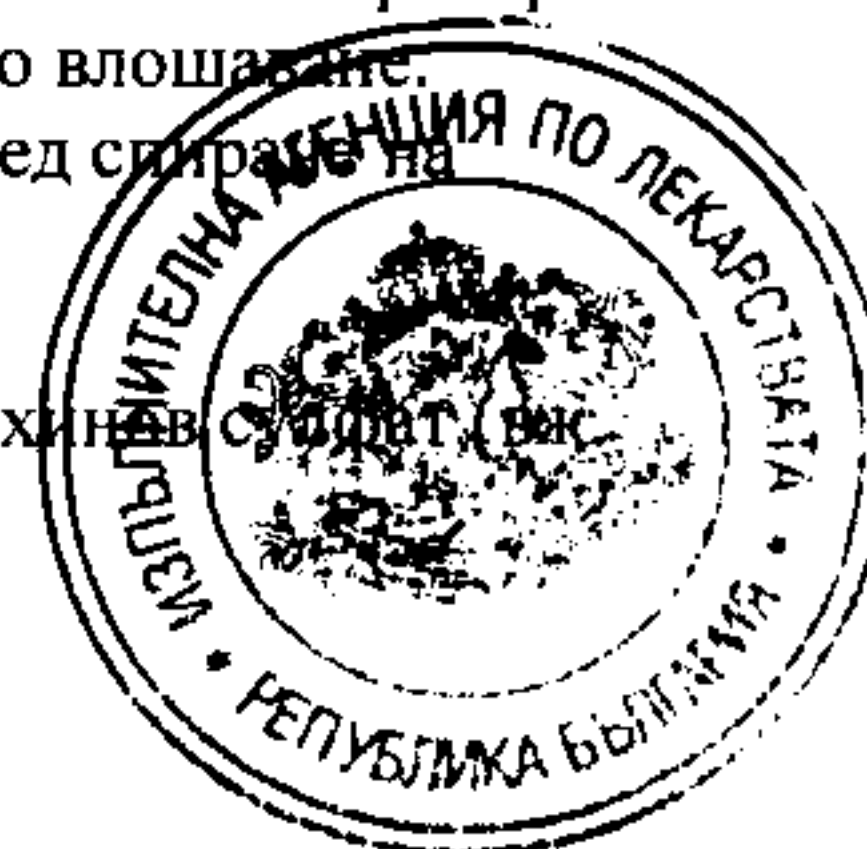
- дневна доза над 6,5 mg/kg идеално тегло (чиста телесна маса). Ако дозировката се изчислява на базата на абсолютно телесно тегло, това може да доведе до предозиране при пациенти със затлъстяване
- При пациенти с бъбречна недостатъчност;
- Пациенти с увредено зрение
- Възрастни пациенти
- Кумулативната доза е над 200 g.

Съобщава се за повишен риск от ретинална токсичност при продължително лечение с хидроксихлорохин, когато се прилага заедно с тамоксифен цитрат. Не се препоръчва едновременна употреба на хидроксихлорохин с лекарствени средства, за които е известно, че предизвикват ретинална токсичност, като напр. тамоксифен.

В случай на зрителни нарушения (на зрителната острота и цветното зрение), приемът на препарата трябва да се преустанови и пациентът да се наблюдава внимателно за възможно влошаване. Промените в ретината (и зрителните нарушения) могат да прогресират дори след спиране на лечението (вж. точка 4.8).

### **Екстрапирамидни нарушения**

Екстрапирамидни нарушения могат да възникнат при прием на хидроксихлорохин сулфат (вж. точка 4.8).



### **Хипогликемия**

Доказано е, че хидрохлорохин причинява тежка хипогликемия, включително загуба на съзнание, което може да бъде опасно за живота при пациенти, лекувани със или без антидиабетни лекарства (вж. точки 4.5 и 4.8). Пациентите, лекувани с хидроксихлорохин трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия и свързаните с нея клинични признаци и симптоми. Пациентите с клинични симптоми, предполагащи хипогликемия по време на лечение с хидроксихлорохин трябва да проверяват редовно нивото на глюкоза в кръвта си и при необходимост терапията да се преразгледа.

Не трябва да се прилага едновременно със златни препарати и фенилбутазон поради риск от медикаментозен дерматит.

Продължителността на лечението не трябва да надвишава 3 години, освен ако ползите от лечението надвишават рисковете

### **Удължаване на QT интервала**

Хидроксихлорохин може потенциално да удължи QT интервала при пациенти със специфични рискови фактори. Хидроксихлорохин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с вродено или документирано придобито удължаване на QT и / или известни рискови фактори за удължен QT интервал като:

- сърдечни заболявания, напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт;
- проаритмични състояния, напр. брадикардия (<50 удара / мин);
- анамнеза за вентрикуларна аритмия;
- некorigирана хипокалиемия и / или хипомагнезиемия;
- едновременно прилагане с агенти, удължаващи QT интервали средства (вж. точка 4.5), тъй като това може да увеличи риска от вентрикуларна аритмия.

Степента на удължаване на QT интервала може да се увеличи с увеличаване на концентрацията на лекарството. Следователно препоръчителната доза не трябва да бъде превишавана (вж. Също точки 4.5 и 4.8).

### **Хронична сърдечна токсичност**

Съобщавани са случаи на кардиомиопатия, водеща до сърдечна недостатъчност, в някои случаи с фатален изход при пациенти, лекувани с хидроксихлорохинов сулфат (вж. точки 4.8 и 4.9). Ако се появят признаци и симптоми на кардиомиопатия по време на лечение с хидроксихлорохинов сулфат лечението трябва да се прекрати, ако се развие кардиомиопатия. Ако се диагностицират нарушения на проводимостта (атрио-вентрикуларен сърдечен блок) и бивентрикуларна хипертрофия, трябва да се обмисли хронична токсичност (вж. Точка 4.8).

### **Внимание:**

- при пациенти с нарушени чернодробни или бъбречни функции. При тези пациенти, както и при пациенти, приемащи лекарства, които могат да засегнат тези функции, може да се наложи намаляване на дозата. Не могат да бъдат дадени конкретни насоки за намаляването на дозата.
- при тежки стомашно-чревни разстройства
- при неврологични разстройства
- при кръвни нарушения
- при свръхчувствителност към хинин
- при нарушения на сърдечната проводимост
- при дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа
- при порфирия.

### **Суицидно поведение и психични нарушения**

При някои пациенти, лекувани с хидроксихлорохин (вж. точка 4.8), е съобщено за суицидно поведение и психични разстройства. Психичните нежелани реакции обикновено се проявяват през



първия месец след началото на лечението с хидроксихлорохин и са съобщавани също при пациенти без предишна анамнеза за психични разстройства. Ако имат психични симптоми по време на лечението, на пациентите трябва да се препоръча да потърсят незабавно лекарска помощ.

### **Продължително лечение**

При всички пациентите на продължителна терапия се препоръчва периодично проследяване на функциите на скелетните мускули и сухожилни рефлекс.

Ако възникне мускулна слабост, лечението трябва да се прекрати (вж. Точка 4.8).

### **Друг мониторинг на дългосрочното лечение**

При пациенти на дългосрочно лечение трябва периодично да се прави пълна кръвна картина и ако се появят аномални стойности, хидроксихлорохин трябва да бъде прекратен (вж. точка 4.8).

### **Малария**

Хидроксихлорохин не е ефективен срещу резистентни на хлорохин щамове на *P. falciparum* и *P. vivax* и не е активен срещу екзоеритроцитните форми *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*. Поради това хидроксихлорохин не може нито да предотврати инфекции, причинявани от тези организми, когато се прилага профилактично, нито да предотврати повторна поява на инфекции, причинявани от тези организми.

Трябва да се избягва дългосрочната употреба като маларийна профилактика за деца.

### **Педиатрична популация**

Поради риск от предозиране, деца с телесно тегло < 35 kg не трябва да се лекуват с МориВид. Малките деца са особено чувствителни към токсичните ефекти на 4-аминохинолини, затова пациентите трябва да бъдат предупредени да съхраняват хидроксихлорохинов сулфат на място недостъпно за деца.

Не излагайте на пряка слънчева светлина.

### **Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)**

По време на лечението с хидроксихлорохин са съобщавани случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително нежелана реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Пациентите със сериозни кожни реакции може да се нуждаят от хоспитализация, тъй като тези състояния може да бъдат животозастрашаващи и да имат летален изход. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тежки кожни реакции, хидроксихлорохин трябва да се спре веднага и да се обмисли алтернативна терапия.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### **Фармакодинамично взаимодействие**

Лекарства, които удължават QT интервала / имат потенциал да индуцират сърдечна аритмия  
Хидроксихлорохин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, напр. клас IA и клас III антиаритмични средства, трициклически антидепресанти, антипсихотици, някои антиинфекциозни средства (антибактериални средства като флуорохинолони, напр. моксифлоксацин, макролиди, напр. азитромицин, антиретровирусни средства като саквинавир, противовъгъбични средства като флуконазол, антипаразитни средства като пентамидин) поради повишен риск от вентрикуларна аритмия (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9). Халофантрин не трябва да се прилага с хидроксихлорохин.

### **Циклоспорин**

Съобщава се за повишено ниво на циклоспорин в плазмата при едновременно приложение на циклоспорин и хидроксихлорохин.



#### *Антидиабетни лекарства*

Хидроксихлорохин взаимодейства с хипогликемиращи продукти, усилва ефекта от хипогликемично лечение и може да се наложи намаляване на дозите инсулин или антидиабетни лекарства, поради риск от хипогликемия.

#### *Повишен риск от епилептични припадъци*

Хидроксихлорохинът може да понижи гърчовия праг-. Едновременното приложение на хидроксихлорохин и други лекарства, които понижават прага на гърчове (напр. Мефлоквин), може да увеличи риска от припадъци. Активността на някои антиепилептични средства може да бъде намален чрез едновременно приложение на хидроксихлорохин.

Едновременната употреба с лекарства с окулотоксичен потенциал (вж. също точка 4.4 „Ретинопатия“) или хематотоксичен потенциал трябва да се избягва, ако е възможно, поради потенциалния адитивен ефект (вж. точка 4.8).

#### *Агалсидаза*

Съществува теоретичен риск от инхибиране на вътреклетъчната активност на  $\alpha$ -галактозидаза, когато хидроксихлорохин се прилага едновременно с агалсидаза.

#### Фармакокинетични взаимодействия

Ефектът на други лекарства върху хидроксихлорохин

#### *Антиациди и каолин*

Едновременното приложение със съдържащи магнезий антиациди или каолин може да доведе до намалена абсорбция на хлорохин. На база екстраполация на данните, хидроксихлорохин трябва да се прилага поне два часа след приема на антиациди или каолин.

#### *Инхибитори и индуктори на CYP*

Хидроксихлорохин се метаболизира *in vitro* главно от CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6, без някой от тях да има доминираща роля. Едновременната употреба на циметидин, инхибитор на CYP-pan, води до двукратно увеличение на експозицията на хлорохин. При липса на *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия с хидроксихлорохин се препоръчва повишено внимание (напр. проследяване на нежеланите реакции), когато се използват едновременно циметидин или мощни инхибитори на CYP2C8 и/или CYP3A4 или CYP2D6 (като гемфиброзил, клопидогрел, ритонавир, итраконазол, кларитромицин, сок от грейпфрут, флуоксетин, пароксетин, хинидин).

Съобщава се за неефективност на хидроксихлорохин, когато рифампицин, мощен индуктор на CYP2C8 и CYP3A4, е бил прилаган едновременно. Препоръчва се повишено внимание (напр. проследяване на ефекта), когато се използват едновременно мощни индуктори на CYP2C8 и/или CYP3A4 (като рифампицин, жълт кантарион, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин).

#### Ефект на хидроксихлорохин върху други лекарства

#### *P-гликопротеинови субстрати*

*In vitro* хидроксихлорохин инхибира P-гр при високи концентрации. Следователно има вероятност за повишени концентрации на субстрати на P-гр, когато едновременно се прилага хидроксихлорохин. Съобщава се за повишен серумен дигоксин при едновременно лечение с хидроксихлорохин и дигоксин. Препоръчва се повишено внимание (напр. проследяване на нежелани реакции или плазмени концентрации), когато се използват едновременно субстрати на P-гр с тесен терапевтичен индекс (като дигоксин, дабигатран).

#### *Субстрати на CYP2D6*

*In vitro* хидроксихлорохин инхибира CYP2D6. При пациенти, лекувани с хидроксихлорохин, единична доза метопролол – тестов субстрат на CYP2D6, е наблюдавано 1,7-кратно увеличение на C<sub>max</sub> и AUC за метопролол, което предполага, че хидроксихлорохин е лек инхибитор на CYP2D6.



Препоръчва се повишено внимание (напр. проследяване на нежелани реакции или плазмени концентрации), когато се използват едновременно субстрати на CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропафенон).

#### *Субстрати на на CYP3A4*

*In vitro* хидроксихлорохин инхибира CYP3A4. Съобщава се за повишен плазмен циклоспорин (субстрат на CYP3A4 и P-gp), когато циклоспорин и хидроксихлорохин се прилагат едновременно. При липса на *in vivo* проучвания за взаимодействие с чувствителни субстрати на CYP3A4, се препоръчва повишено внимание (напр. проследяване на нежелани реакции нежелани реакции), когато субстрати на CYP3A4 (като циклоспорин, статини) се прилагат едновременно с хидроксихлорохин.

#### *Празиквантел*

В проучване за взаимодействие с една доза е докладвано, че хлорохинът намалява бионаличността на празиквантел. Не е известно дали има подобен ефект при едновременно приложение на хидроксихлорохин и празиквантел. На база екстраполация на данните, може да се очаква подобен ефект при хидроксихлорохин поради сходството между структурата и фармакокинетичните параметри на хидроксихлорохин и хлорохин.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Хидроксихлорохин преминава през плацентата.

Умерено количество данни за бременни жени (между 300 - 1000 резултати от бременност), включително данни от проспективни проучвания при продължителна употреба с голяма експозиция, не са показали значително повишен риск от вродени малформации или фатални резултати от бременността.

Данните за хлорохин показват развитие на токсичност при високи супратерапевтични дози и потенциален риск от генотоксичност в някои тестови системи (вж. точка 5.3), докато за хидроксихлорохин са налични само ограничени неклинични данни.

Следователно хидроксихлорохин сулфат не трябва да се използва по време на бременност, освен по преценка на лекаря и ако индивидуалните потенциални ползи надвишават потенциалния риск.

#### *Профилактика и лечение на малария*

След анализ на съотношението риск/полза хидроксихлорохин може да се използва за профилактика и лечение на малария през всички етапи на бремеността, тъй като самата маларийна инфекция причинява увреждане на плода.

#### *Ревматоиден артрит и системен лупус еритематозус*

Хидроксихлорохин трябва да се избягва по време на бременност, освен ако лекарят прецени, че индивидуалните потенциални ползи превишават потенциалните рискове. Ако е необходимо лечение с хидроксихлорохин по време на бременност, трябва да се приема възможно най-ниската ефективна доза. При продължително лечение по време на бременност профилът на безопасност на хидроксихлорохин, особено офталмологичните нежелани реакции, трябва да се вземе предвид при наблюдението на детето

#### Кърмене

Доказано е, че хидроксихлорохин се отделя в малки количества в майчината кърма (по-малко от 2% от майчината доза след коригиране спрямо телесното тегло) и е известно че кърмачетата са изключително чувствителни към токсичните ефекти на 4-аминохинолини, затова трябва внимателно да се обмисли използването на хидроксихлорохин по време на кърмене. Хидроксихлорохинът се екскретира в кърмата. Наличните данни при кърмачета при продължително лечение са много ограничени. Лекуващият лекар трябва да вземе предвид възможните рискове и ползи от употребата по време на кърмене, като взема предвид продължителността на лечението.



При дозиране веднъж седмично, като например за профилактика на малария, наличното количество хидроксихлорохин за кърмачето е значително намалено и шансът за натрупване и токсичност е много по-малък. Като профилактика на малария, по време на кърмене може да се използва хидроксихлорохин. Въпреки че кърменето не се счита за вредно по време на лечението на маларийна профилактика, количеството, което се отделя, е недостатъчно, за да се постигне някакъв профилактичен ефект върху детето.

#### Фертилитет

Проучванията при животни с хлорохин показват намалена плодовитост при мъжките видове (вж. точка 5.3). Няма налични данни за ефектите на хидроксихлорохин върху човешкия фертилитет.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Хидроксихлорохин повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за нарушена зрителна акомодация скоро след началото на лечението, което може да е причина за замъглено зрение. Понякога може да се появи замаяване (вж. точка 4.8). Ако е необходимо, дозата трябва да се намали или лечението да се преустанови.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Стомашно-чревните нежелани реакции са най-чести и се наблюдават при 10-20% от пациентите. Нежеланите реакции могат да изчезнат спонтанно или с намаляване на дозата и обикновено могат да бъдат предотвратени чрез препоръчаните контролни мерки.

Нежеланите реакции обикновено са обратими, но са наблюдавани и необратими нежелани реакции (напр. глухота, дефекти в зрителното поле).

Пациентите с псориазис изглежда са изложени на повишен риск от тежки кожни реакции.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя както следва:

Много чести  $\geq 1/10$

Чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$

Редки  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$

Много редки  $< 1/10\,000$

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

| Системо-органен клас                   | Нежелани реакции и честота                                                                                                           |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Редки<br>Миелосупресия<br><br>С неизвестна честота<br>Анемия<br>Апластична анемия<br>Агранулоцитоза<br>Тромбоцитопения<br>Левкопения |
| Нарушения на имунната система          | С неизвестна честота<br>Уртикария<br>Ангиедем<br>Бронхоспазъм                                                                        |
| Нарушения на метаболизма и храненето   | Чести<br>Анорексия<br>С неизвестна честота<br>Хипогликемия (вж. точка 4.4)                                                           |



|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | Хидроксихлорохин може да влоши и да обостри порфирия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Психични нарушения             | <i>Чести</i><br>Влияе на лабилността<br><i>Нечести</i><br>Нервност<br><i>С неизвестна честота</i><br>Суицидно поведение, психоза, депресия, халюцинации, тревожност, възбуда, объркване, налудности, мания и разстройства на съня.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения на нервната система  | <i>Чести</i><br>Главоболие<br><i>Нечести</i><br>Замаяност<br><i>Редки</i><br>Гърчове<br><i>С неизвестна честота</i><br>Екстрапирамидни нарушения като дистония, дискинезия, тремор (вж. точка 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения на очите             | <i>Чести</i><br>Замъглено зрението (поради нарушение на акомодацията, което зависи от дозата и е обратимо)<br><i>Нечести</i><br>Ретинопатия с промени в пигментацията и дефекти на зрителното поле. В ранната си форма ретинопатията е обратима при спиране на лечението. Ако се остави да се развие, може да има риск от прогресия дори и след прекратяване на лечението.<br>Пациенти с промени в ретината могат да бъдат асимптоматични първоначално или могат да имат скотоматозно зрение с парацентрални, периферни типове пръстени, темпорални скотоми и необичайно цветно зрение.<br>Промени в роговицата, включително оток и непрозрачност. Те са безсимптомни или могат да причинят смущения като ореоли, замъгляване на зрението или фотофобия. Могат да са преходни и обратими при спиране на лечението.<br><i>С неизвестна честота</i><br>Макулопатии и макулна дегенерация (появата варира от 3 месеца до няколко години) и могат да бъдат необратими. |
| Нарушения на ухото и лабиринта | <i>Нечести</i><br>Вертиго<br>Шум в ушите<br><i>С неизвестна честота</i><br>Загуба на слуха                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Сърдечни нарушения             | <i>Нечести:</i><br>Кардиомиопатия, която може да причини сърдечна недостатъчност и в някои случаи фатална (вж. точка 4.4 и 4.9). Т-горни отклонения в ЕКГ.<br><i>С неизвестна честота</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |



|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | <p>Нарушение на проводимостта (атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.4), Бивентрикуларна хипертрофия (вж. Точка 4.4)(спиране на лечението може да доведе до възстановяване).</p> <p>Удължаване на QT интервала при пациенти с конкретни рискови фактори, които могат да причинят аритмия (torsades de pointes, камерна тахикардия), (вж. Точка 4.4 и 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | <p><i>Много често</i></p> <p>Болка в корема</p> <p>Гадене</p> <p><i>Често</i></p> <p>Повръщане</p> <p>Диария</p> <p>Тези симптоми обикновено отзвучават веднага след намаляване на дозата или спиране на лечението</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Хепатобилиарни нарушения                                        | <p><i>Нечесто</i></p> <p>Абнормни резултати от чернодробните функционални тестове</p> <p><i>С неизвестна честота</i></p> <p>Фулминантна чернодробна недостатъчност</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | <p><i>Често</i></p> <p>Кожен обрив, Сърбеж</p> <p><i>Нечесто</i></p> <p>Нарушения в пигментацията на кожата и лигавиците, изсветляване на косата, алоpecia</p> <p>Обикновено отзвучават при спиране на лечението.</p> <p><i>Много редки:</i></p> <p>Булозни обриви, включително мултиформена еритема, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантемална пустулоза (AGEP), обикновено се свързва с треска и хиперлевкоцитоза.</p> <p><i>С неизвестна честота</i></p> <p>Подобни на лихен планус кожни реакции, фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, псориазис, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, синдром на Sweet и тежки кожни нежелани реакции (SCARs)</p> |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | <p><i>Нечесто</i></p> <p>Двигателни нарушения</p> <p><i>С неизвестна честота</i></p> <p>Миопатия или невромиопатия, които водят до прогресивна слабост и атрофия на проксималните мускулни групи. Миопатията може да бъде обратима след спиране на лечението, но възстановяването може да отнеме месеци.</p> <p>Абнормни резултати на изследванията за нервна проводимост.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | <p><i>С неизвестна честота</i></p> <p>Уртикария, ангиоедем и бронхоспазм</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Съобщава се за много редки нарушения на бъбреците и пикочните пътища.



При продължително лечение със структурно подобни на хлорохинов фосфат продукти е била наблюдавана обратима фосфолипидоза (повишено вътреклетъчно натрупване на фосфолипиди), включително бъбречна фосфолипидоза. Нарушената бъбречна функция може би ускорява този процес.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

#### Токсична доза

Възрастни: Над 20 mg хлорохин/kg телесно тегло

Деца: Над 10 mg хлорохин/kg телесно тегло.

Предозирането с 4-аминохинолини е опасно особено при кърмачета, тъй като само 1 - 2 g са достатъчни за фатален изход.

#### Симптоми

Предозирането може да доведе до шок с респираторен и циркулаторен колапс. Симптомите могат да включват главоболие, зрителни нарушения, сърдечно-съдов колапс, конвулсии, хипокалиемия, нарушения на ритъма и проводимостта, включително удължаване на QT интервала, аритмии по типа *torsade de pointes*, камерна тахикардия и камерно мъждене, разширен QRS комплекс, брадиаритмии, нодален ритъм, атрио-вентрикуларен блок, последвани от внезапно и потенциално фатално спиране на дишането и сърдечната дейност. Необходима е незабавна медицинска помощ, тъй като тези ефекти могат да се появят малко след предозирането.

#### Лечение:

Трябва да се извърши незабавна промивка на стомаха. Активният въглен в доза най-малко пет пъти от предозирането може да попречи на по-нататъшната абсорбция, ако се въведе след промиване и в рамките на 30 минути след предозирането.

Трябва да се обмисли прилагането на диазепам парентерално в случаи на предозиране, тъй като е доказано че е от полза при хлорохиновата кардиотоксичност.

Механична вентилация и противошокова терапия трябва да бъдат назначени при необходимост.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антималарийни средства, Аминохинолини, АТС код: P01B A02

Хидроксихлорохин е ефективен при лечението/профилактиката на малария, причинена от *P. vivax* и *P. ovale* или *P. malariae* и е бавно действащо противовъзпалително/антиревматично средство. Хидроксихлорохин (4-аминохинолин) е антималарийно средство, което комбинира с шизонтоцидно действие в кръвта с известна гаметоцитицидна активност.

#### Механизъм на действие



Хлорохин и хидроксихлорохин проявяват няколко фармакологични действия, които определят терапевтичния им ефект при лечението на ревматична болест, но ролята на всеки от тях не е известна. Те включват взаимодействие със сулфхидрилни групи, промяна в ензимната активност (включително фосфолипаза, NADH-цитохром С редуктаза, холинестераза, протеази и хидролази), свързване на ДНК, стабилизиране на лизозомни мембрани, инхибиране на синтеза на простагландин, инхибиране на хемотаксиса и фагоцитозата, нарушения в производството на интерлевкин 1 от моноцити и инхибиране на неутрофилното освобождаване. Концентрацията във вътреклетъчните везикули и повишаването на рН в тези везикули могат да бъдат причина за антипротозойната и антиревматичната активност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При перорално приложение максимална плазмена и кръвна концентрация се постига след пригл. 3 до 4 часа. Средната абсолютна перорална бионаличност е 79% (SD 12%) при гладуване. Храната не променя пероралната бионаличност на хидроксихлорохин.

### Разпределение:

Хидроксихлорохин има голям обем на разпределение (5 500 L, когато се изчислява от концентрациите в кръвта и 44 000 L, когато се изчислява от плазмените концентрации), поради мащабно натрупване в тъкани (като очи, бъбреци, черен дроб и бели дробове), и е доказано, че се натрупва в кръвни телца със съотношение кръв към плазма 7,2. Приблизително 50% от хидроксихлорохин се свързва с плазмените протеини.

### Биотрансформация:

Хидроксихлорохин се метаболизира главно до N-дезетилхидроксихлорохин и два други метаболита, заедно с хлорохин, дезетилхлорохин и бидезетилхлорохин. In vitro, хидроксихлорохинът се метаболизира главно от CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6, както и от FMO-1 и MAO-A, без доминираща роля на някой отделен CYP или ензим.

### Екскреция

Хидроксихлорохинът има многофазен профил на екскреция с дълъг терминален полуживот от 30 до 50 дни. Приблизително 20 – 25% от дозата хидроксихлорохин се екскретира като непроменен продукт в урината. При многократно перорално приложение на 200 mg и 400 mg хидроксихлороквин сулфат веднъж дневно при възрастни пациенти с лупус или ревматоиден артрит, средните равновесни концентрации са съответно 450 – 490 ng/ml и 870 – 970 ng/ml в кръвта.

Фармакокинетиката на хидроксихлорохин изглежда е линейна в диапазона на терапевтичните дози от 200 до 500 mg/ден.

### Фармакокинетични взаимодействия

#### *Ефект на хидроксихлорохина върху други лекарствени средства*

In vitro хидроксихлорохин няма потенциал да инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. In vitro хидроксихлорохин инхибира CYP2D6 и CYP3A4. Проучването на взаимодействията показва, че хидроксихлорохин е лек инхибитор на CYP2D6 (вж. точка 4.5).

In vitro хидроксихлорохин няма значителен потенциал да индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.

In vitro хидроксихлорохин не инхибира съществено основните транспортери BCRP, OATP1B3, OAT1 и OAT3.

Хидроксихлорохин инхибира P-gp при високи концентрации (вж. точка 4.5).

In vitro хидроксихлорохин има потенциала да инхибира транспортерите OCT1, OCT2 и MATE2-K.



#### Бъбречно увреждане

Не се очаква бъбречното увреждане да промени значително фармакокинетиката на хидроксихлорохин при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като хидроксихлорохин се метаболизира в голяма степен и само 20 – 25% от дозата хидроксихлорохин се екскретира като непроменен продукт в урината. Експозицията на хидроксихлорохин може да се увеличи до 46% при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

#### Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на хидроксихлорохин не е оценяван в конкретно фармакокинетично проучване. Тъй като хидроксихлорохин до голяма степен се метаболизира, се очаква експозицията на хидроксихлорохин да се увеличи при пациенти с чернодробно увреждане.

#### Пациенти в старческа възраст

Ограничените налични данни за пациенти в старческа възраст с ревматоиден артрит предполагат, че експозицията на хидроксихлорохин остава в същия диапазон, както се наблюдава при по-млади пациенти.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на хидроксихлорохин не е установена при деца под 18-годишна възраст

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Генотоксичност/канцерогенност*

Въз основа на проведените проучвания хидроксихлорохин не се счита за генотоксичен. Не са налични относими неклинични проучвания за канцерогенността на хидроксихлорохин.

#### *Репродуктивна токсичност и токсичност за здравето*

Няма данни за ефекта на хидроксихлорохин върху фертилитета.

След 30 дни перорално третиране с 5 mg/ден хлорохин, проучване, проведено при мъжки плъхове, показва намаляване на нивата на тестостерон и теглото на тестисите, епидидима, семенните везикули и простатата.

В друго проучване, проведено при плъхове, степента на фертилитет също намалява след 14 дни интраперитонеално лечение с хлорохин 10 mg/kg/ден.

Хидроксихлорохин преминава през плацентата. Има ограничени данни за тератогенността на хидроксихлорохин. Проучванията за пери-/постнатално развитие при животни са нееднозначни.

Хлорохин е тератогенен при плъхове след приложение в дози между 250 и 1500 mg/kg (референтната доза при хора е 250 mg/ден, което съответства на доза от 4 mg/kg), което показва фетална смъртност от 25% и очни малформации при 45% от фетусите при 1000 mg/kg. Не е описана група без тератогенен ефект.

Авторадиографските изследвания показват, че хлорохин се натрупва в очите и ушите, когато се прилага в началото или в края на бременността.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Полисорбат 80



Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат  
Талк

Филмово покритие

Хипромелоза  
Макрогол 6000  
Титанов диоксид (E171)  
Талк

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

МориВид се предлага в опаковка, съдържаща 10 или 30 филмирани таблетки.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. ”Г.М.Димитров” №1, гр. София 1172, България  
тел.: 02/ 962 54 54  
факс: 02/ 960 37 03  
email: info@tchaikapharma.com

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20200095

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 03.06.2020

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



07/2024

