



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arechin, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletkę zawiera 250 mg fosforanu chlorochiny (*Chloroquini phosphas*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Zimnica. Zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywoływanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum*.
- Pelzszakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pelzszakom działającymi w świetle jelita. Chlorochinę stosuje się jako lek drugiego rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny.
- Różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE).
- Reumatoidalne zapalenie stawów.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłkach.

Tabletek nie należy dzielić.

Produkt leczniczy przeznaczony jest dla dorosłych i dzieci powyżej 14 lat.

Zimnica:

Zapobiegawczo

Doustnie jeden tydzień przed wyjazdem do strefy endemicznej, w okresie przebywania samego dnia tygodnia w strefie endemicznej oraz przez 4 tygodnie po powrocie - 1 raz w tygodniu 500 mg tego

Lecznico (napad zimnicy)

Zakazenie *Plasmodium vivax* i *Plasmodium ovale*

Pierwsza dawka 1000 mg, po 6 godzinach 500 mg
Drugiego dnia 500 mg
Trzeciego dnia 500 mg

Zakazenie *Plasmodium falciparum* i *Plasmodium malariae*

1 dzień: pierwsza dawka 1000 mg, po 6-8 godzinach 500 mg
2 dzień: 500 mg
3 dzień: 500 mg

Pelzakowica i ropień wątroby

Przez 2 dni 1000 mg na dobę (2 razy po 500 mg), następnie 500 mg na dobę (2 razy po 250 mg) przez 2 do 3 tygodni.

W razie konieczności dawkowanie może być zmniejszone lub zwiększone, a leczenie

powtórzone.

Tocebi rumieniowaty

Początkowo stosuje się 250 mg 2 razy na dobę, przez 1 do 2 tygodni, a następnie dawkę podwyższającą, zwykle 250 mg na dobę.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zwykle stosowana dawka jest 250 mg na dobę.

Abby nastąpiła poprawa lek należy stosować przez kilka tygodni. Aby osiągnąć maksymalny

efekt wymagane jest kilkumiesięczne leczenie. Jeżeli brak jest poprawy (tj. zmniejszenie

obrzęków stawów, poprawa ruchomości) przez 6 miesięcy stosowania, lek należy odstawić.

Po odstawieniu leku może wystąpić nawrót choroby. Wskazane jest wówczas wznowienie

leczenia chlorochiną, jeżeli nie ma przeciwwskazań okulistycznych.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

W niewydolności nerek zmienia się dawkowanie chlorochiny.

W zimnicy u pacjentów z klirensiem kreatyniny >50 ml/min oraz 10-50 ml/min dawkowanie nie ulega zmianie.

Gdy klirens kreatyniny wynosi >10 ml/min dawkę zmniejsza się o 50%, tj.

pierwsza dawka 500 mg, po 6 godzinach 250 mg

drugiego dnia 250 mg

trzeciego dnia 250 mg.

Nie należy stosować chlorochiny w profilaktyce zimnicy u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek.

Lek kumuluje się w wątrobie. Dlatego należy ostrożnie podawać pacjentom z chorobami wątroby, osobom z chorobą alkoholową.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane specjalne dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, ale może być celowe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w celu ustalenia optymalnej dawki leczniczej.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na fosforan chlorochiny, pochodne 4-aminochinoliny lub którykolwiek składnik produktu leczniczego,
- zmiany w siatkówce oka lub w polu widzenia spowodowane pochodnymi 4-aminochinoliny.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zwłaszcza w przebiegu ostrego, poalkoholowego uszkodzenia wątroby) lub nerek, u osób z chorobą alkoholową.

Należy unikać stosowania chlorochiny u osób z zaburzeniami czynności siatkówki (z wyjątkiem ostrej fazy zimnicy), u pacjentów z zaburzeniami w obrazie krwi, a także u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (niedokrwistość hemolityczna, fawizm) oraz w ciężkich zaburzeniach żołądkowo-jelitowych.

Chlorochina może zaostrzyć przebieg łuszczycy, porfirii, *myasthenia gravis*.

Podczas dłuższego stosowania należy okresowo co 3 miesiące przeprowadzać pełne badanie okulistyczne (badanie ostrości wzroku, dna oka, pola widzenia, ocena siatkówki, rogówki) z uwagi na ryzyko wystąpienia retinopatii. Jeżeli stwierdza się nieprawidłowości należy

natychmiast przerwać leczenie i obserwować pacjenta, gdyż możliwe jest postępowanie zmian chorobowych nawet po zaprzestaniu terapii. Podczas przewlekłego leczenia dużymi dawkami chlorochiny obserwowano nieodwracalną retinopatię.

Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką w wywiadzie. U pacjentów stosujących leki przeciwdrgawkowe lub z padaczką w wywiadzie należy rozważyć potencjalną korzyść nad i ryzykiem stosowania leku, ponieważ po zastosowaniu chlorochiny odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia drgawk.

U wszystkich pacjentów leczonych długotrwale należy co 3-6 miesięcy wykonywać badania oddechów i inne badania neurologiczne w celu wczesnego wykrycia osłabienia mięśni. Jeżeli stwierdza się nieprawidłowości, należy lek odstawić.

U pacjentów długotrwale leczonych chlorochiną należy kontrolować obraz krwi, ponieważ w rzadkich przypadkach może dojść do zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania chlorochiny i leków wywołujących choroby krwi.

Jeżeli wystąpią zaburzenia nie związane z procesem chorobowym należy przerwać leczenie. Podczas długotrwalego leczenia należy unikać nasłonecznienia i naswietlania promieniami UV.

Należy uważnie obserwować pacjentów w trakcie długotrwałego stosowania chlorochiny ze względu na ryzyko wystąpienia kardiomiopatii.

W każdym przypadku należy rozważyć czy zarzenie zmniejszą stanowi dla organizmu większe ryzyko niż objawy niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania chlorochiny.

Stosowanie u dzieci

Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 14 lat.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorochina może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi. Nie powinno się podawać środków o ludzkiej szczepionki przeciw wściekliznie pacjentom przyjmującym chlorochinę, gdyż może ona zmniejszyć odpowiedź przeciwciał.

Szczepienie przeciw wściekliznie powinno być wykonane przed rozpoczęciem leczenia przeciwnalazycznego. W przeciwnym razie skuteczność szczepienia może być zmniejszona. Jednoczesne stosowanie penicylaminy z chlorochiną może zwiększać stężenie penicylaminy we krwi, zwiększając ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu krwiotwórczego i (lub) nerek oraz skórnych odczynów alergicznych.

Chlorochina znacząco zmniejsza stężenie prazykwanolu.

Środki zobojętniające (sole glinu, wapnia i magnezu) zmniejszają wchłanianie chlorochiny. Należy zachować około 2-godzinną przerwę pomiędzy przyjęciem chlorochiny i któregośkolwiek z wymienionych leków.

Jednoczesne stosowanie chlorochiny i hydroksychlorochiny z amiodaronem zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w tym rzadkoskurczu komorowego i zaburzenia przewodnictwa w sercu. Łączne stosowanie jest przeciwwskazane.

Chlorochina stosowana równocześnie z meflochiną zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. Hydroksychlorochina i prawdopodobnie chlorochina zwiększają stężenie digoksyny we krwi. Chlorochina potencjalnie może nasilać objawy *miasthenia gravis* i tym samym zmniejszać działanie neostygminy i pirydostygminy.

Cymetydyna zmniejsza metabolizm chlorochiny (zwiększa stężenie chlorochiny w osoczu).

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża

Nie należy stosować leku podczas ciąży, chyba że w opinii lekarza potencjalna korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu.

Krótkotrwała profilaktyka zimnicy

Zarażenie zimnicą u kobiet w ciąży zwiększa ryzyko śmierci matki, poronienia, urodzenia martwego płodu oraz urodzenia noworodka o niskiej masie urodzeniowej stwarzającej ryzyko jego śmierci. W czasie ciąży należy unikać podróży do krajów o zwiększonym ryzyku zarażenia zimnicą, a jeśli to nie jest możliwe należy stosować chlorochinę w zalecanych dawkach profilaktycznych.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek

Stosowanie dużych dawek chlorochiny podczas ciąży może powodować uszkodzenia narządu wzroku i słuchu u płodu.

W badaniach na myszach z użyciem znakowanej chlorochiny stwierdzono, że lek przenika przez łożysko, odkładając się głównie w tkankach oka płodu. Chlorochinę można wykryć w tkankach oka płodu w pięć miesięcy po odstawieniu leku.

Laktacja

Chlorochina przenika do mleka kobiecego. Jeżeli jest stosowana w profilaktyce zimnicy, ilość chlorochiny jest zbyt mała, aby zaszkodzić dziecku, ale również niewystarczająca do skutecznej profilaktyki. Dlatego konieczne jest zastosowanie oddzielnej profilaktyki przeciwzimniczej u dziecka. Nie należy karmić piersią podczas długotrwałego stosowania dużych dawek chlorochiny w chorobie reumatycznej.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Chlorochina może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Dlatego należy ostrzec pacjenta, aby zachował ostrożność, jeżeli podczas stosowania leku wykonuje czynności wymagające zachowania sprawności psychofizycznej.

4.8. Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane chloroquine według klasyfikacji układow: i narządów:

Zaburzenia serca:

spadki ciśnienia, zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian zatamka I, kardiomiopatia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy

glukozo-6-fosforanowej.

Zaburzenia układu nerwowego:

drgawki, napady padaczkowe, psychozy, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze, przypadki manii.

Zaburzenia oka:

dotyczące ciążki rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie - objawy zależne od dawki, przemieszczają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki (obrzęk, punktikowate lub

limbowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo wokół źródeł światła, fotofobia), dotyczące siatkówki (obrzęk, atrofia, zaburzenia

pigmentacji pianki żółtej i pozostających części siatkówki, zmiany w tętniczkach, retinopatia), zaburzenia pola widzenia, częściowa lub całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika:

głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szumy uszne.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut huszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

neuromiopia i miopia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby.

Zaburzenia układu immunologicznego:

nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu.

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie chlorochiny jest bardzo niebezpieczne i trudno poddaje się leczeniu, szczególnie u dzieci.

Objawy przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, narastające szумы uszne, niewyraźne i nieostre widzenie, osłabienie, hemoglobinurię, skąpomocz, zaburzenia rytmu serca, nagłe zahamowanie czynności serca, drgawki, zatrzymanie oddechu, śpiączka, ostre objawy uczuleniowe, które charakteryzują się obrzękami, rumieniem, tworzeniem się pęcherzyków i pęcherzy oraz obrzękiem krtani, gorączką, dusznością. Przedawkowanie chlorochiny prowadzące do powstania niewydolności krążenia, niewydolności oddechowej oraz ciężkich zaburzeń rytmu serca może spowodować zgon.

Leczenie jest objawowe.

Po przedawkowaniu należy bezzwłocznie i całkowicie opróżnić żołądek poprzez wymioty lub płukanie żołądka. Aktywny węgiel wprowadzony do żołądka przy użyciu zgłębnika żołądkowego (po płukaniu żołądka i w ciągu 30 minut od podania chlorochiny) zmniejsza wchłanianie tego leku.

W przypadku tachykardii nadkomorowej i w migotaniu przedsionków należy podać dożylnie dwuwęglan sodu w dawce 1-2 mmol/kg mc. i wykonać kardiowersję.

W przypadku ciężkich zatruc stosuje się wlewy dożylnie:

- Adrenalina: początkowo 0,25 µg/kg mc./min., następnie zwiększając o 0,25 µg/kg mc./min. do momentu przywrócenia właściwego skurczowego ciśnienia krwi (więcej niż 100 mm/Hg).

- Diazepam: wlew 2 mg/kg mc. przez 30 min. jako dawka początkowa, następnie 1-2 mg/kg mc./dobę przez 2-4 doby. Diazepam może zmniejszyć działanie kardiotoxyczne chlorochiny.

Zakwaszenie moczu, hemodializa, dializa otrzewnowa i transfuzja wymienna są nieskuteczne w zatruciu chlorochiną.
Chlorochina jest wydalana bardzo wolno. Dlatego po przedawkowaniu należy obserwować pacjenta przez wiele dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw malarii. Pochodne aminochinoliny.

Kod ATC: P 01 BA 01

Chlorochina należy do grupy 4-aminochinolonów. Jest stosowana w zimnicy wywołanej przez 4 gatunki *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* oraz przez wtzliwe szczepy *P. falciparum*.

Chlorochina jest słabą zasadą, działa poprzez podwyższenie pH w organizmach pierwotniaków wywołujących zimnicę. Chlorochina indukuje szybką aglutynację hemoglobiny (pochodzącej z zaatakowanych erytrocytów człowieka) w wodniczkach pokarmowych pierwotniaka. Strawienie hemoglobiny (cząsteczka) wewnątrz wodniczek pokarmowych *Plasmodium* uwalnia hem (ferroporotoporynę IX), który posiada właściwości lityczne w stosunku do błon komórkowych pierwotniaka. Hem może być inaktywowany przez enzym-polimerazę *Plasmodium* do nietoksycznego barwnika hemazoliny. Chlorochina hamuje aktywność tej polimerazy i w związku z powyższym w obecności chlorochiny stężenie toksycznego dla *Plasmodium* hemu wzrasta. Wtżliwość *Plasmodium* na chlorochinę zależy od zdolności pierwotniaków do akumulowania leku w wodniczkach pokarmowych. Szczepy, które kumulują w wodniczkach w dużym stopniu chlorochinę są wtżliwe, natomiast, pierwotniaki u których stężenie leku w wodniczkach jest niewielkie są odporne na działanie leku. Leki z grupy antagonistów wapnia poprzez zmniejszenie wypływu chlorochiny z komórek pierwotniaka mogą zwiększać skuteczność leku.

Lek działa bezpośrednio toksycznie na pierwotniaki z rodzaju *Entamoeba histolytica*, skuteczność leku

w wodniczkach jest niewielkie są odporne na działanie leku. Leki z grupy antagonistów wapnia

Większość autorów obserwowała korzystny efekt leczniczy chlorochiny u 60-70% leczonych z powodu gośćca przewlekłego postępującego oraz u niektórych leczonych z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A₂, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenu, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.

Chlorochina łączy się z porfirynami i ułatwia ich wydalanie z moczem. Chlorochina ma również powinowactwo do melaniny i innych barwników, co może być przyczyną retinopatii występującej podczas długotrwałego podawania leku.

Chlorochina powoduje zmniejszenie filtracji i retencji Na⁺ i Cl⁻ oraz zwiększenie stężenia aldosteronu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Chlorochina dobrze wchłania się po podaniu doustnym, w średnim stopniu wiąże się z białkami osocza (około 50%). Największe stężenie we krwi występuje od 3 do 6 godzin po podaniu. Podanie leku razem z pokarmem zwiększa wchłanianie i dostępność biologiczną. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 89 %.

Lek rozmieszcza się stosunkowo wolno, charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (100-1000 l/kg). Chlorochina kumuluje się w tkankach, głównie w wątrobie, śledzionie, nerkach, płucach, w tkankach zawierających melaninę, a w mniejszym stopniu w mózgu i rdzeniu kręgowym. Rozmieszczenie leku zależy od wieku i masy ciała.

Chlorochina jest metabolizowana głównie w wątrobie (w niewielkim stopniu również w nerkach). Lek jest metabolizowany do deetylochlorochiny, która osiąga stężenia w osoczu w wysokości 20-30% stężenia chlorochiny.

Lek bardzo powoli jest wydalany z organizmu, głównie przez nerki (w 50-60%), z tego 70% w postaci nie zmienionej, 25% w postaci deetylochlorochiny i w 5% jako inne metabolity.

Kwaśny odczyn moczu przyspiesza wydalanie.

Klirens chlorochiny wynosi ok. 1,8 ml/min/kg. Okres półtrwania leku w stanie pełnej wydolności nerek jest zmienny i zazwyczaj wynosi 10-60 dni (t_{1/2} deetylochlorochiny wynosi około 15 dni). Lek można wykryć w moczu nawet po kilku miesiącach od zakończenia leczenia.

Chlorochina przenika przez barierę łożyskową oraz do mleka matki, z którym wydziela się w około 2-4% podanej dawki (wartości te są jednak bardzo zmienne).
Chlorochinę po podaniu doustnym wykrywa się także w nasieniu.

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Lek jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej od wielu lat.
Brak przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

skrobia ziemniaczana,
żelatyna,
magnezu stearynian,
krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Flotka szklana oklejona etykietą - ulotka, zamknięta zatyczką z plombą.
30 tabletek w fiole.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania

Jego pozostałości

Nie dotyczy.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

634

634

634

634

R/0619

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

26.11.1960 r.

10.08.1963 r.

18.08.1969 r.

28.08.1990 r.

29.03.1999 r./23.04.2004 r./04.05.2005 r.

14.01.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-11-05