



必賴克瘦膜衣錠 200毫克

PLAQUENIL TABLETS 200MG

衛署藥輸字 第 022376 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-26

使用本藥品之前，請詳讀這份病人使用說明。
說明書內提供病人服用之藥物的資訊摘要。
如果你有任何疑問或有任何不確定之處，可以詢問你的醫師或藥師。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含Hydroxychloroquine sulfate 200mg

1.2 賦形劑

賦形劑：Lactose, maize starch, magnesium stearate, polyvidone K-25, Opadry OY-L-28900 (containing hypromellose, macrogol 4000, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate.)

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

PLAQUENIL為白色之膜衣錠，一面刻有“HCQ”字樣，另一面則刻有“200”字樣。

2 適應症

- 1.圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡。
- 2.慢性多形日光疹。
- 3.慢性風濕性關節炎。
- 4.鎌狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

本藥以口服給藥，每次服藥時應與餐點或牛奶併用。以下劑量以Hydroxychloroquine sulfate的總量為準。

瘧疾除外的其他適應症：

成人（包括老年人）

給藥的原則應給予最低有效劑量，而且以不超過6.5 mg/kg/day 為原則（依其理想體重計算，而非實際體重）。每日劑量為200 mg或400 mg。

每日服用劑量為400 mg的病人：

治療的起始劑量為每日400 mg並分次給予。然而，治療效果若沒有進一步明顯的改善，則劑量可降為200 mg。若劑量降低至200mg後，治療反應減弱，則維持劑量應該再增加至每日400 mg。

劑量的給予應為有效的最低劑量，而且依其理想體重計算，以不超過6.5 mg/kg/day 為原則。因此，兒童的理想體重小於31 kg者，不適合服用200 mg的錠劑。

服藥時應與食物或牛奶併服。

Hydroxychloroquine在作用上具有累積的效果，所以必須等待數星期才能發揮其藥效。然而，其輕微的副作用則相對地較早出現。以本藥治療風濕性疾病6個月後，若仍無法有效地改善，則應予以停藥。在治療光過敏疾病方面，則應在最大光照時期給藥。

本錠劑屬於口服用藥。

瘧疾：

- 瘧疾的抑制：

成人：每星期同一天服用400毫克。

嬰兒和小孩：每星期、每公斤體重的劑量為6.5mg，最高不可超過成人的劑量。在情況允許時，抑制性治療應在進入疫區的兩星期前開始。然而若無法在兩星期前開始此抑制性治療，在成人可以兩倍的劑量(800mg)，或在小孩以每公斤體重12.9mg的劑量，為起始劑量，分兩次間隔6小時服用。離開疫區後仍應持續抑制性治療達八週為止。

- 瘧疾急性發作的治療：

成人：初劑量800mg，然後6至8小時內給予400mg，再繼續服用2天，每天劑量400mg(總共2g)。另一種方法是服用800mg的單一劑量，亦被證明有效。成人的劑量亦可以每公斤體重的方式計算如下。

嬰兒和小孩：每公斤體重的總劑量為32mg(最高不可超過2g)，分三天服用，詳述如下。

第一個服用劑量：每公斤體重12.9mg(單一劑量最高不可超過800mg)。

第二個服用劑量：每公斤體重6.5mg，於第一個劑量服用後之6小時時服用(劑量最高不可超過400mg)。

第三個服用劑量：每公斤體重6.5mg，於第二個劑量服用後之18小時時服用(劑量最高不可超過400mg)。

第四個服用劑量：每公斤體重6.5mg，於第三個劑量服用後之24小時時服用(劑量最高不可超過400mg)。

4 禁忌

- 對4-aminoquinolone化合物過敏的病人。
- 有視網膜斑病變的病人。
- 孕婦(請參閱” 6.1 懷孕及6.2 哺乳” 欄)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

視網膜病變

- PLAQUENIL如未超過所建議的每日最高劑量，則發生視網膜病變的機率極低。如果超過建議的最高劑量，則會增加視網膜病變的機會並加速其發病。
- 所有病人在PLAQUENIL服藥前應先接受眼科檢查，並且至少每隔12個月重覆一次。該項檢查包括視力測試，精細的檢眼鏡檢查(ophthalmoscopy)，眼底鏡檢查(fundoscopy)以及紅點測試眼睛中央視野檢查。有下列情況時，應增加眼科檢查的頻率：
 - 日劑量超過6.5毫克/每公斤瘦肉體重(lean body weight)，使用實際體重計算劑量可能會

導致肥胖病人服藥過量。

- 腎功能不全
- 視力低於6/8
- 年齡65歲以上

服用劑量累計超過200g的病人

病人於治療期間如發生色素異常，視野缺陷或無法解釋的視力調節異常與角膜渾濁，應立即停止服用PLAQUENIL。病人應接受持續性的觀察以確定是否有進一步惡化的可能。不推薦同時使用Hydroxychloroquine與已知可誘導視網膜毒性的藥物，如 tamoxifen。應告知病人，服用PLAQUENIL藥物期間如有任何視力異常，應立刻停藥並告知醫師。

低血糖

Hydroxychloroquine 曾產生嚴重的低血糖，包括失去意識，對有用及沒有用降血糖藥物治療的病人可能危及生命（見“7. 交互作用”和“8.1 臨床重要副作用/不良反應”）。用Hydroxychloroquine 治療的病人要特別注意低血糖的風險和相關的臨床症狀。病人在Hydroxychloroquine 治療過程中，如呈現低血糖的臨床症狀，檢查血糖值和治療的檢討是必要的。

QT間期延長

Hydroxychloroquine可能延長具特定危險因子之病人QTc間期。

對於具先天性或有已知之次發性QT間期延長和/或已知的延長QT間期的危險因子的病人，應謹慎使用Hydroxychloroquine，例如：

- 心臟病，例如心衰竭、心肌梗塞
 - 致心律不整的情況，例如心搏過緩 (<50 bpm)
 - 室性心律不整病史
 - 未矯正的低鉀血症和/或低鎂血症
 - 與QT間期延長劑同時給藥，因可能導致室性心律不整的風險增加。（見“7. 交互作用”）
- 隨著藥物濃度的增加，QT延長的程度可能會增加。因此不應超過推薦劑量。（見“7. 交互作用”、“8.1 臨床重要副作用/不良反應”及“9. 過量”）

由於心血管事件與因心血管事件而死亡的潛在風險增加，在開立azithromycin或其他巨環類抗生素 (macrolide antibiotics) 處方於使用PLAQUENIL治療的病人前須審慎考量益處與風險。（見“7. 交互作用”）

慢性心臟毒性

病人接受PLAQUENIL治療後，曾有引發心肌病變並導致心衰竭的報告，在某些案例導致死亡。臨床上建議監測心肌病變的症狀及徵兆，當心肌病變發生時，PLAQUENIL應停藥。當病人被診斷出有傳導障礙（肌纖維束阻滯/心臟房室傳導阻滯）及兩側心室肥大時，應考慮是否有慢性中毒的情形。

嚴重皮膚不良反應（SCARs）

在使用hydroxychloroquine治療的病人當中，有幾個案例被通報發生嚴重皮膚不良反應，包含

：藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增多與全身性症狀（DRESS）、急性廣泛性發疹性膿皰症（AGEP）、Stevens-Johnson症候群（SJS）、毒性表皮溶解症（TEN）。發生嚴重皮膚反應的病人可能需要住院，因為這些情況是會危及生命、致死的。病人應該要了解嚴重皮膚表現的徵兆與症狀，並且密切監測之。若嚴重皮膚反應的徵兆與症狀發生了hydroxychloroquine必須立即停藥，並且考慮替代療法。

於長期治療的其他監測

長期治療的病人應定期全血計數，如果發生異常，應停用Hydroxychloroquine。

所有長期治療的病人都應定期檢查骨骼肌功能和肌腱反射。如果發生缺陷，應該撤回藥物。

潛在的致癌風險

動物致癌性數據僅適用於原體藥物chloroquine的一種，本研究為陰性。在人類中，沒有足夠的數據來排除接受長期治療的病人癌症風險增加。

自殺意念與行為以及精神疾病

曾有服用hydroxychloroquine的一些病人發生自殺行為以及精神疾病的案例。

精神疾病相關副作用通常發生在開始使用hydroxychloroquine治療後的第一個月內，並且在無精神疾病病史的病人也有案例通報。應建議病人如果在治療過程中出現精神疾病症狀，應立即就醫。

錐體外症候群

服用Plaquenil時可能出現錐體外症候群（見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”）。

5.3 操作機械能力

曾有報告指出一開始使用Hydroxychloroquine治療就產生視力受損的案例。因此對於服用PLAQUENIL的病人，應警告有駕車及機械操作安全性之慮。如果情況很嚴重，應降低劑量或停藥。

5.5 其他注意事項

當病人服用其他藥物有可能造成眼睛或皮膚方面的副作用時，給予PLAQUENIL要特別小心。下列情況下亦應小心使用本藥：

- 有肝、腎方面的疾病或服用會影響肝腎功能藥物之病人，對嚴重肝腎功能不全的病人，應監測其血漿中Hydroxychloroquine的濃度並依之調整劑量。
- 嚴重的腸胃道，神經或血液方面的疾病者，在使用PLAQUENIL也應特別注意。

對quinine敏感以及glucose-6-phosphate dehydrogenase 缺乏的病人使用PLAQUENIL應特別小心。由於Hydroxychloroquine會增加皮膚病變的機率，因此，緩發性皮膚病變紫質症（PCT）及牛皮癬病人的症狀可能因而惡化。

有遺傳性半乳糖耐受性問題、the Lapp 乳糖缺乏或葡萄糖-半乳糖代謝異常者，不應使用本藥物。

緩發性皮膚病變紫質症（PCT）的病人較容易出現肝毒性（見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”）。

幼童對4-aminoquinolones的毒性非常敏感，因此要警告病人，勿將PLAQUENIL放置於幼童可觸及處。

使用於瘧疾

瘧疾：Hydroxychloroquine對有chloroquine抗藥性的*P. falciparum*無效且對紅血球外的*P. vivax*、*P. ovale*和*P. malariae*無效，因此無法預防上列瘧原蟲的感染，亦無法防止其復發。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

由於hydroxychloroquine的生殖毒性資料有限，在考量結構及藥理學性質的相似性，因此參考chloroquine的相關資料。

在chloroquine的動物研究中，在非常高的治療劑量（250至1500mg/kg體重）顯示胚胎-胎兒毒性。

對於hydroxychloroquine，當用高劑量長期治療自身免疫疾病時：

於觀察性研究以及統合分析(Meta-analysis)，包括長期使用的前瞻性研究未發現先天性畸形或妊娠結果不佳有統計學意義。

Hydroxychloroquine 會通過胎盤。懷孕時使用hydroxychloroquine 的資料有限，但在治療劑量下使用4-aminoquinolines 會造成中樞神經系統的損傷，包括耳毒性(聽力及前庭毒性，先天性耳聾)、視網膜出血極不正常之視網膜色素沉積。

懷孕期間應避免hydroxychloroquine，除非在醫師的判斷中，個體潛在的益處超過潛在的危害。

動物研究顯示chloroquine會使雄性生育力受損。 在人類沒有數據。

6.2 哺乳

授乳期間如欲使用Hydroxychloroquine應仔細考慮，因為有少量的Hydroxychloroquine會分泌於人類乳汁中（少於2%體重校正後的母體劑量），而嬰兒對4-aminoquinolones的毒性相當敏感。

用於瘧疾適應症時：

雖然Hydroxychloroquine會在母乳中分佈，但其量不足以提供嬰兒任何瘧疾保護。需要對嬰兒進行單獨的藥物預防。

關於Hydroxychloroquine長期治療期間嬰兒授乳的安全性數據非常有限；處方者應根據治療的適應症和持續時間評估於授乳期間使用的潛在風險和益處。

7 交互作用

藥物交互作用

雖然沒有特定的報告記載，但是chloroquine已知的藥物交互作用也可能發生在使用Hydroxychloroquine時。它們包括：氨基配醣體抗生素會加強chloroquine於神經肌肉接合處的直接阻斷作用；cimetidine會抑制chloroquine之代謝而加強其血中之抗瘧疾功效；拮抗neostigmine與pyridostigmine的作用；皮下注射狂犬病疫苗的免疫抗體反應下降。

如同chloroquine，制酸劑會降低hydroxychloroquine的吸收。因此，PLAQUENIL與制酸劑之間應至少間隔2小時服用。

胰島素及降血糖藥物

Hydroxychloroquine可能會增強降血糖藥物的療效，可能需要調降insulin和抗糖尿病藥物的劑量

已知延長QT間期/有可能誘發心律不整的藥物：

接受已知延長QT間期的藥物例如IA類和III類抗心律不整藥、三環類抗抑鬱藥、抗精神病藥、某些抗感染藥（例如moxifloxacin）的病人應謹慎使用Hydroxychloroquine，因會增加室性心律不整風險。（見”5.1 警語/注意事項”、”8.1 臨床重要副作用/不良反應”及”9. 過量”）

Halofantrine不應與Hydroxychloroquine併用。

巨環類抗生素（Macrolide antibiotics）

觀察性資料顯示，在類風溼性關節炎病人當中，若同時使用hydroxychloroquine及azithromycin，與心血管事件及因心血管事件而死亡的風險增加有關。在開立azithromycin的處方於使用hydroxychloroquine治療的病人前須審慎考量益處與風險的平衡。類似的對益處與風險平衡的審慎考量也必須在開立其他巨環類抗生素（如：clarithromycin或erythromycin）的處方於使用hydroxychloroquine治療的病人前執行，因為hydroxychloroquine在併用這些藥品時也會面臨同樣的潛在風險。

抗瘧疾藥物

Hydroxychloroquine與其他抗瘧疾藥物（例如mefloquine）併用時，已知會降低痙攣的閾值，因此會增加痙攣的風險。

抗癲癇藥物

抗癲癇藥物與hydroxychloroquine併用時，其活性可能會降低。

Agalsidase

Hydroxychloroquine與agalsidase併用，理論上存在對細胞內 α -galactosidase的抑制風險。

藥物動力學交互作用

在人體進行的體內試驗，hydroxychloroquine會被代謝且會以原型排除於尿中（占劑量的20-25%）。在體外試驗中，hydroxychloroquine會被CYP2C8、CYP3A4和CYP2D6以及含黃素單氧化酶-1 FMO-1和單胺氧化酶-A MAO-A所代謝，但沒有單一CYP或酶負責主要代謝（見“11. 藥物動力學特性”）。因此，CYP2C8及CYP3A4的抑制劑及誘導劑有可能和hydroxychloroquine產生交互作用。Hydroxychloroquine為CYP2D6和P-糖蛋白（P-gp）的輕度抑制劑且預期為CYP3A4的中度抑制劑。

Hydroxychloroquine對於CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及主要轉運蛋白OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2及MATE並無潛在顯著抑制作用。

Hydroxychloroquine對於CYP1A2、CYP2B6及CYP3A4無潛在顯著的誘導作用。

其他藥物對於hydroxychloroquine的影響：

制酸劑及Kaolin

與含鎂的制酸劑或kaolin同時給藥，可能會降低chloroquine吸收。因此，以外推法推估，hydroxychloroquine與制酸劑或kaolin應相隔至少2個小時。

CYP抑制劑或誘導劑

根據以生理學為基礎的藥動學(PBPK) 預測顯示， CYP2C8 或 CYP3A4 強抑制劑造成 hydroxychloroquine 暴藥量的增加會低於 1.5倍。因為缺乏體內藥物交互作用之研究，當併用 CYP2C8和/或CYP3A4強抑制劑（例如:gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazole, clarithromycin及葡萄柚汁）時，建議應謹慎評估（例如監測不良反應）。PBPK 預測顯示，CYP2C8 及/或 CYP3A4 強誘導劑會使 hydroxychloroquine 暴藥量減少2倍。與 rifampicin(CYP2C8及/或CYP3A4強誘導劑)併用，曾發生hydroxychloroquine缺乏療效。當併用 CYP2C8和CYP3A4的強誘導劑（例如rifampicin, St John's Wort, carbamazepine, phenobarbital）時，建議應謹慎評估（例如監測療效）。

hydroxychloroquine對其他藥物的影響：

CYP3A4 受質

Hydroxychloroquine在體外試驗中會抑制 CYP3A4 且 PBPK 預測顯示，hydroxychloroquine在體內為CYP3A4 中度抑制劑。Hydroxychloroquine 會使經由 CYP3A4 高度代謝的藥物暴藥量增加，例如 midazolam 及 simvastatin 分別增加 2.1 倍及4.2倍。當cyclosporin 和 hydroxychloroquine 併用時，有報告指出 cyclosporin (CYP3A4 和 p-gp 受質) 血漿濃度會增加。當與CYP3A4 受質（例如cyclosporin、statins）併用時，建議應謹慎評估（例如監測不良反應）。

CYP2D6受質

Hydroxychloroquine在體外試驗中會抑制 CYP2D6。病人接受 hydroxychloroquine 和單一劑量 metoprolol (CYP2D6 探測物) 時，metoprolol的最高血中濃度 (Cmax) 及濃度時間曲線下面積 (AUC)會增加1.7倍，這表示hydroxychloroquine為CYP2D6的輕度抑制劑。當CYP2D6受質與治療指數狹窄 (narrow therapeutic index) 的藥物（例如flecainide、propafenone）併用時，建議應謹慎評估（例如，適當監測不良反應或血漿濃度）。

P-glycoprotein 受質

在體外試驗中，hydroxychloroquine 於高劑量下會抑制P-gp。因此，當hydroxychloroquine併服時，P-gp受質的濃度有可能增加。有報告指出，當hydroxychloroquine與digoxin併服時，digoxin的血清濃度增加。當與P-gp受質且治療指數狹窄的藥物，例如：digoxin, dabigatran併服時，建議應謹慎評估（例如適當監測不良反應或血漿濃度）。

Praziquantel

在Praziquantel 單劑量相互作用研究中，已報導chloroquine 會降低praziquantel的生體可用率。併用hydroxychloroquine 和praziquantel 是否會產生相似的作用尚不明確。由於hydroxychloroquine及chloroquine 在結構和藥物動力學參數的相似性，因此推估在對於hydroxychloroquine可以預期類似的效果。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下為使用的CIOMS頻率等級：很常見 $\geq 10\%$ ；常見 $\geq 1\sim 10\%$ ；不常見 $\geq 0.1\sim 1\%$ ；罕見 $\geq 0.01\sim 0.1\%$ ；極罕見 $< 0.01\%$ ；不明（發生頻率無法以現有數據估計）。

· 眼睛方面的影響：

常見：視力模糊乃由於視力調節受到干擾，它與劑量高低有關，且具有可逆性。

不常見：

有可能發生色素沉積改變的視網膜病變與視野缺陷，但若未超過每日的建議劑量，則此副作用的發生並不常見。如果在副作用發生的初期就停用Plaquenil，則其傷害為可逆的。但若任其發展，則即使在停藥後，其傷害也有可能持續惡化。

病人初期的視網膜變化可能沒有症狀，也有可能視野的中央周圍出現暗點、環狀光圈及暫時性的黑點。

角膜的變化包括水腫及混濁。它可能沒有症狀，也有可能出現眼底暈、視覺模糊或懼光。這可能是暫時性的，而且在停藥後為可逆的。

不明：曾有黃斑部病變及黃斑退化之報告且可能為不可逆。

· 皮膚方面的影響：

常見：曾有皮膚發疹、搔癢。

不常見：皮膚及黏膜色素改變、頭髮變白及禿髮的報告。然而停藥後，這些副作用都能迅速地被改善。

不明：多形紅斑、光過敏、剝落性皮膚炎、史維特症候群（Sweet's syndrome）及嚴重皮膚不良反應（SCARs）包含Stevens-Johnson症候群（SJS）、以及毒性表皮溶解症、藥物疹合併嗜伊紅性白血球增多症和全身性症狀（DRESS症候群）、急性全身性的發疹性膿胞病（acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP）（見5.1 警語/注意事項），雖然hydroxychloroquine有可能引起牛皮癬，但AGEP應與牛皮癬作區隔。它的發生可能伴隨著發燒與白血球過多症。然而，在停藥後其症狀一般都能獲得好轉。

· 胃腸道的影響：

極常見：腹痛、噁心

常見：下痢、嘔吐這些症狀在劑量減量或停藥後，一般都能立刻獲得緩解。

· 中樞神經系統的影響：

常見：頭痛。

不常見：暈眩。

不明：痙攣，這類藥物已經被通報。

錐體外症候群，如：肌張力異常、運動障礙、顫抖（見”5.1 警語/注意事項”）

· 神經肌肉方面的影響：

不常見：感覺運動障礙。

不明：骨骼肌的肌病或神經肌肉疾病會導致近端肌肉群持續性的衰弱及萎縮。停藥後，肌病或許為可逆的，但是要完全恢復則需耗時數個月之久。

肌腱反射受到抑制以及神經異常的研究。

· 心血管方面的影響：

不明：

具特定危險因子之病人的QT間期延長，可能導致心律不整（尖端扭轉型室性心搏過速（torsade de points）、室性心搏過速）。

可能導致心衰竭的心肌病變，有某些致死的案例（見” 5.1 警語/注意事項”）。

當有傳導性失調（肌纖維束阻滯/心臟房室傳導障礙）以及兩側心室肥大的情形時，應該考慮是否有藥物慢性中毒的可能。停藥後有可能使之恢復正常。

· 血液方面的影響：

不明：骨髓抑制、貧血、再生不良性貧血、顆粒性白血球減少症、白血球減少症及血小板減少症。

Hydroxychloroquine可能與緩發性皮膚病變紫質症（PCT）的發生或惡化有關。

· 肝臟方面的影響：

不常見：肝功能檢驗異常。

不明：藥物誘發的肝臟損傷（DILI）包括肝細胞損傷、急性肝炎，以及猛爆性肝衰竭。

· 免疫系統疾患：

不明：蕁麻疹、血管水腫、支氣管痙攣。

· 代謝與營養疾患：

常見：厭食。

不明：低血糖。

Hydroxychloroquine可能會使緩發性皮膚病變紫質症（PCT）惡化。

· 精神疾患：

常見：情緒不穩。

不常見：神經質。

不明：精神病、自殺行為、抑鬱、幻覺、焦慮、躁動、意識混亂、妄想、躁症和睡眠障礙。

· 耳朵與迷路疾患：

不常見：暈眩、耳鳴。

不明：聽力喪失。

4-aminoquinoline過量對嬰兒的危險性極大，即使多個1-2 g都證實會致命。

此類藥物過量的症狀包括，頭痛、視覺模糊、心血管虛脫、痙攣、節律和傳導障礙、包括QT間期延長、尖端扭轉型室性心搏過速(torsade de pointes)、室性心搏過速和心室顫動、QRS複合波寬度增加、心搏過緩、房室結性心律、房室傳導阻滯，繼之發生突發性或早期呼吸與心跳衰竭。這類反應在大量用藥後可能迅速產生，因此必須給予即時性與全身性的治療。不論以催吐或洗胃的方式，都應使胃部立刻排空。如果在藥物服用後的30分鐘內，能洗胃並以胃管灌入至少5倍於過量藥物劑量之活性炭，則有機會抑制藥物被進一步吸收。

PLAQUENIL過量可考慮靜脈注射diazepam，它可能解除chloroquine所造成的心臟毒性。

藥物過量有可能需要用到呼吸器，插管或氣管切開術。如造成休克，則應監測中央大靜脈壓並以靜脈注射補充液(如有必要可添加血漿擴充劑)。情況嚴重時，可考慮注射dopamine。

病人如能渡過急性期且無任何症狀，仍應至少再密切觀察6小時。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

抗瘧疾藥物如chloroquine與hydroxychloroquine有多種藥理作用，其中可能也有治療風濕性疾病的功效，只是作用機轉未能確定。

10.2 藥效藥理特性

藥效學特性：

抗瘧疾藥物如chloroquine與hydroxychloroquine與sulphydryl類藥物會產生交互作用，會干擾酵素的活性(包括磷脂酵素，NADH-細胞色素C還原酵素，膽素脂酵素，蛋白質酵素及水解酵素)，DNA鍵結，溶小體膜(lysosomal membranes)的穩定性，抑制前列腺素的生成，以及抑制多形核細胞的趨化作用(chemotaxis)及吞噬作用，並可能干擾單核細胞產生第一型介白質(interleukin 1)及抑制噬中性球之超氧化物的釋出。

10.3 臨床前安全性資料

基因毒性

根據已執行的標準基因毒性研究，不認為hydroxychloroquine對人類具有基因毒性風險。

Hydroxychloroquine在安姆試驗 (Ames test) 中不具致突變性。

在大鼠活體內(in vivo)經口給藥後進行微核試驗(micronucleus test)試驗，以及在體外(in vitro)以初代人體淋巴細胞(primary human lymphocytes)進行微核試驗(micronucleus test)(均按照標準測試計畫書進行)，均未顯示出致染色體斷裂性(clastogenicity)或非整倍體變化(aneugenicity)之基因毒性。

致癌性

沒有關於hydroxychloroquine的數據。

在餵食大鼠chloroquine 2年的研究中，沒有觀察到腫瘤或增殖變化的增加。沒有在小鼠中進行研究。亞慢性毒性研究中沒有增殖變化。

生殖及發育毒性

關於hydroxychloroquine生殖毒性的數據有限，由於與chloroquine的結構及藥理學性質相似

，因此參考chloroquine的數據。

基於非良好實驗室作業文獻報導，chloroquine在非常高的超治療劑量（即250至1500mg / kg）施用後在大鼠中是致畸的，顯示胎兒死亡率為25%，胎兒眼睛畸形45%在1000 mg / kg組

自動放射顯影術研究顯示，當在妊娠的開始或結束時給藥，chloroquine積累在眼睛和耳朵中。沒有關於hydroxychloroquine對生殖力的作用的數據。

在口服每天5mg chloroquine治療30天後，雄性大鼠的研究顯示睪丸激素水平降低以及睪丸、附睪、精囊和前列腺的重量降低。

在另一項大鼠研究中chloroquine 10mg / kg /天的腹膜內治療14天後，生育率也降低。

11 藥物動力學特性

藥動學特性：

Hydroxychloroquine的作用，藥動學特性及代謝方式都與chloroquine類似。

Hydroxychloroquine經口服給藥後，吸收迅速而完全。根據研究的數據得知

· Hydroxychloroquine於健康志願者給予單一劑量400mg後，最高血中濃度為53-208 ng/ml，平均值約為105 ng/ml。達到最高血中濃度的平均時間約為1.83小時。平均血漿排除半衰期乃視給藥後測量的時間而定，例如，在達到最高血中濃度後至給藥10小時內，其半衰期約為5.9小時。在10-48小時內，半衰期約為26.1小時。如在48-504小時內測量，則半衰期約為299小時。藥物原型與其代謝物會廣泛分布於全身各處，主要經由尿液排除。根據一項研究指出，在用藥後的24小時內約有3%劑量被排除。

吸收

口服後，大約在 3 - 4小時內達到峰值血漿或血液濃度。空腹狀態下的平均口服絕對生體可用率為79% (標準差 [SD] : 12%)。食物不會影響 hydroxychloroquine 的口服生體可用率。

分布

Hydroxychloroquine 由於大量累積於組織（例如眼睛、腎臟、肝臟及肺臟）並顯示累積在血球內，存在血液相對於血漿的比率為7.2，因此分布體積大（以血液濃度評估為5500 L，以血漿濃度評估為44000 L）。大約有50%的 hydroxychloroquine與血漿蛋白結合。

代謝

Hydroxychloroquine 主要代謝為N-desethylhydroxychloroquine和另外兩種代謝物 desethylchloroquine 和bidesethylchloroquine，則與chloroquine代謝物相同。在體外試驗中，hydroxychloroquine 主要經由CYP2C8、CYP3A4和CYP2D6 以及FMO-1 和 MAO-A代謝，並無單一CYP或酶負責主要代謝。

排泄

Hydroxychloroquine 具有多相排泄特徵，具有較長的末端半衰期，範圍從30至50天。PBPK 預測顯示，hydroxychloroquine 的有效累積半衰期約為5.5天且類風濕性關節炎病人給予 hydroxychloroquine sulfate 400 mg 每日一次，重複口服給藥後，大約 5 週內可達到 90% 穩定狀態。大約20-25%的hydroxychloroquine劑量，以未代謝的藥物經由尿液排泄。狼瘡或類風濕性關節炎成年病人給予 hydroxychloroquine sulfate 200 mg 及 400 mg 每日一次，長期重複口服給藥後，穩定狀態之平均血中濃度分別約為 450-490 ng/mL 及 870-970 ng/mL。

Hydroxychloroquine 在200 to 500 mg/day 治療劑量範圍內的藥物動力學呈線性。

腎功能不全

因為 hydroxychloroquine 主要會被代謝且hydroxychloroquine 只有 20-25% 劑量會以原型藥物排除於尿中，因此腎功能不全預期不會對腎功能不全病人的 hydroxychloroquine 藥動學造成顯著影響



。PBPK 預測顯示，重度腎功能不全病人的 hydroxychloroquine 暴藥量會增加 17-30%（見“5.5 其他注意事項”）。

肝功能不全
肝功能不全對於 hydroxychloroquine 藥動學的影響不曾在特定的PK試驗做過評估。PBPK 預測顯示，中度及重度肝功能不全病人的 hydroxychloroquine 暴藥量會增加 34-57%（見“5.5 其他注意事項”）。

老年人

根據類風濕性關節炎老年病人的有限資料顯示，其hydroxychloroquine 暴藥量與年輕病人相當。

兒童

年齡小於 18 歲兒童的 hydroxychloroquine 藥動學尚未建立。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

60粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

36個月。

13.3 儲存條件

請避濕貯存於25°C以下。

貯存於原盒。

14 病人使用須知

以上內容供專業人員參考：

病人使用說明：

【本藥物的內容物為何？】

每顆錠劑內含有 200 毫克 Hydroxychloroquine sulphate BP，以及乳糖、玉米澱粉、polyvidone、硬脂酸鎂、hypromellose、macrogol 4000與二氧化鈦。

必賴克瘦膜衣錠為圓形白色的錠劑，一面刻有HCQ，另一面則刻有200的字樣。

【本藥物的作用為何？】

必賴克瘦膜衣錠可用來治療慢性風濕性關節炎、圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、慢性多形日光疹及鎌狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾。

【服藥前的注意事項】

有下列情況者，請勿服用必賴克瘦膜衣錠：

- 對Hydroxychloroquine sulphate或類似物質或任何其他內含的成分過敏者，
- 懷孕，



- 視網膜斑病變 (為一種視覺障礙) 。
- 若有下列情況，應特別小心 (請與醫師作確認) ：
- 有肝臟或腎臟的問題，
- 有胃、腸、神經或血液方面的疾病，
- 有glucose-6-phosphate去氫酵素缺陷者；緩發性皮膚病變紫質症 (PCT) 或牛皮癬者，
- 對奎寧 (quinine) 過敏者，
- 正在哺育母乳者，

如果你即將進行全身麻醉，應事先告知醫師你正在服用必賴克瘦膜衣錠。

若同時併用其他藥物，則對必賴克瘦膜衣錠或其他藥物的療效可能都會有所影響。假如你有服用下列的任何藥物，請告知你的醫師：

- digoxin - 用以治療心律不整的疾病
- cimetidine - 用以治療胃部的疾病
- 胺基配醣體 (aminoglycoside) 抗生素 - 例如：gentamicin、neomycin或tobramycin。
- 部分抗生素用於細菌感染 (例如：moxifloxacin, azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)。若此類抗生素與hydroxychloroquine同時併用可能增加病人發生影響心臟，危及生命的副作用的可能性。
- 制酸劑 - 治療消化不良。服用必賴克瘦膜衣錠與制酸劑之間，應至少間隔4小時。
- 治療重肌無力症，例如neostigmine或pyridostigmine。
- 胰島素或其他降血糖藥物，包括治療糖尿病的錠劑；你的醫師可能會對你正服用的藥物減量。

當病人正服用本藥時，狂犬病疫苗的效果可能會打折扣。

以必賴克瘦膜衣錠治療初期，病人可能會有視覺模糊的現象出現。在此情況下，應避免開車或操作機械。若視覺模糊的現象未能獲得改善，應回診告訴醫師。

病人若有罕見的遺傳性疾病，如半乳糖無耐受性，the Lapp乳糖缺乏症，或葡萄糖 - 半乳糖代謝異常，則不應該服用本藥物。

【本藥物的服用方式】

依成人的體重計算，必賴克瘦膜衣錠的劑量為200 毫克 (每日一錠) 或400 毫克 (每次一錠，每日兩次)。治療期間，醫師可能會調整劑量。

兒童的必賴克瘦膜衣錠的劑量乃根據其體重來計算，每日劑量以不超過每公斤6.5毫克為原則。

至於關節炎及狼瘡的病人，若治療6個月後其症狀沒有改善，則應予以停藥。如果是因為光照而引起的皮膚問題，則hydroxychloroquine sulphate應在曝曬日光最多的時期給藥。

服用必賴克瘦膜衣錠時，應予食物或牛奶併服。

若你忘記服用某次劑量，可在想起時立刻吞服之。但切勿同時吞服雙倍劑量。

本藥服用過量可能會造成危險。若吞服過量，應立刻告訴你的醫師，或立刻到最近的醫院之意外傷害部門就診。

必賴克瘦膜衣錠的藥效可能要等待數星期才會有所感覺。然而，某些副作用可能在開始治療後數天就會出現。

在醫師尚未要求你停藥之前，切勿因為感覺症狀已經有所改善就擅自停藥。一旦自行停藥，有可能會使病情惡化。

【服藥期間可能的副作用】

必賴克瘦膜衣錠對某些病人可能會引起副作用。這包括皮膚疹 (很少有嚴重的情況，而且可能與發燒或起水泡有關)、搔癢、膚色或髮色的改變、掉髮、噁心 (有生病的感覺)、拉肚子、沒有食慾、胃痛及嘔吐。較不常見的症狀包括肌肉無力、抽搐或痙攣、心臟不適、眩暈、耳鳴、耳聾、頭痛

、神經質或情緒不定。若有上述問題，而且已對病人造成困擾，或有其他任何的不適，則應告知你的醫師。

必賴克癭膜衣錠極少引起血液、肝臟、肌肉或神經方面較嚴重的問題。

你的醫師可能會安排血液檢測，以監測你的治療狀況。

必賴克癭膜衣錠可能會引起嚴重的眼睛問題。在開始治療之前，以及服藥期間每間隔12個月，醫師都應對病人作視力檢驗。有些病人甚至須要較頻繁的視力檢查，例如超過65歲以上的老年人，有腎臟疾病者，視力較差者或服用必賴克癭膜衣錠的每日劑量超過每公斤體重6.5 毫克者。如果服藥期間有任何視力的問題出現，應立刻停藥，並且諮詢你的醫師。

請勿服用超過有效期限的藥物。

必賴克癭膜衣錠應儲存於25°C以下，並放置於兒童無法觸及處。

製造廠

SANOFI-AVENTIS, S.A.

CARRETERA C-35 DE LA BATLLORIA A HOSTALRIC, KM 63.09
17404 RIELLS I VIABREA-GIRONA, SPAIN

藥商

賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路3號7樓