

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plaquenil, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg hüdroksüklorokviinsulfaati.
INN. *Hydroxychloroquini sulfas*

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Laktoosmonohüdraat, 35,25 mg tabletis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud:

Reumatoidartriit, süsteemne või diskoidne erütematoosne luupus, nahakahjustused, mis on põhjustatud või mis süvenevad päiksevalguse toimel.

Plasmodium vivax'i, *P. ovale* ja *P. malariae* tundlike tüvede poolt põhjustatud malaaria profülaktika.

Lapsed:

Juveniilne idiopaatiline artriit (koos teiste ravimitega), süsteemne või diskoidne erütematoosne luupus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult suukaudseks manustamiseks. Annus manustatakse koos söögi või klaasi piimaga.

NB! Kõik annused on antud hüdroksüklorokviinsulfaadi ja mitte selle aluselise ekvivalendi kohta.

Reumaatilised haigused: hüdroksüklorokviini toime on kumulatiivne ja terapeutiline toime ilmneb alles mitme nädala pärast, kusjuures üsna varakult võivad ilmneda nõrgad kõrvaltoimed. Kui kuue kuu jooksul ei täheldata objektiivset paranemist, siis tuleb ravikuur katkestada.

Reumatoidartriit: täiskasvanutele algannus 400...600 mg ööpäevas. Säilitusravi: 200...400 mg ööpäevas.

Süsteemne ja diskoidne erütematoosne luupus: Täiskasvanutel alguses 400...800 mg ööpäevas. Säilitusravi: 200...400 mg ööpäevas.

Nahakahjustused, mis on põhjustatud või mis süvenevad päiksevalguse toimel: ravi peaks toimuma vaid perioodil, kui valguse käes viibimine on maksimaalne. Täiskasvanutele on 400 mg ööpäevas piisav.

Malaaria

Malaaria profülaktika: täiskasvanutele 400 mg üks kord nädalas, igal nädalal samal päeval. Malaaria profülaktikat tuleb alustada 1...2 nädalat enne endeemilisse piirkonda minekut, jätkata seal viibimise ajal ja veel 4 nädalat pärast piirkonnast lahkumist.

Pediaatriline populatsioon:

Minimaalne annus peab olema toimiv, kuid ei tohi ületada 6,5 mg/kg/ööpäevas (ideaalkehakaalu korral). Seetõttu ei sobi 200 mg tabletid alla 35 kg kaaluvatele (ideaalkehakaalu korral) lastele kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, 4-aminokiniini ühendite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Olemasolev silma makulopaatia.

Alla 6-aastased lapsed (200 mg tabletid ei sobi lastele kehakaaluga alla 35 kg).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Retinopaatia

Enne pikaajalise ravi alustamist tuleb teostada mõlema silma põhjalik oftalmoloogiline kontroll: nägemisteravus, tsentraalne nägemisväli ja värvinägemine ning fundoskoopia. Seejärel peaks uuringuid teostama vähemalt kord aastas.

Reetina toksilisus on peamiselt annusest sõltuv. Reetina kahjustuse tekke risk on väike, kui kasutatakse ööpäevaseid annuseid kuni 6,5 mg/kg. Soovitatud annuse ületamisel suureneb retinopaatia tekke risk järsult.

Uuringuid peab tegema sagedamini ja kohandama patsiendi vajadustele, kui esineb üks või mitu järgnevat asjaolu:

- annus ületab 6,5 mg/kg/ööpäevas (ideaalkehakaalu korral),
- neerupuudulikkus,
- kumulatiivne annus üle 200 g,
- eakad (vanus üle 65 aasta),
- nägemisteravuse langus.

Kui tekivad nägemishäired (nägemisteravuse, värvinägemise osas), pigmentatsiooni muutused või nägemisvälja defektid, tuleb otsekohe ravi katkestada, teha silmauuring ja patsient peab jääma meditsiinilise järelevalve alla, et jälgida häirete võimalikku süvenemist. Reetina muutused (ja nägemishäired) võivad progresseeruda isegi pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Teadaolevalt reetinatoksilisust tekitavaid ravimeid, nt tamoksifeen, ei soovitata kasutada koos hüdroksüklorokviiniga.

Hüopglükeemia

Hüdroksüklorokviin on põhjustanud rasket hüopglükeemiat, sh teadvusekadu, mis võib olla eluohtlik patsientidel, keda on ravitud koos diabeedivastaste ravimitega ja ilma nendeta (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Hüdroksüklorokviiniga ravitavaid patsiente tuleb hoiatada hüopglükeemia tekkimise ja sellega seotud kliiniliste nähtude ja sümptomite eest. Patsientidel, kellel ravi ajal hüdroksüklorokviiniga tekivad hüopglükeemiale viitavad kliinilised sümptomid, tuleb kontrollida veresuhkru taset ja ravi vajadusel üle vaadata.

QT-intervalli pikenedamine

Hüdroksüklorokviin võib spetsiifiliste riskifaktoritega patsientidel pikendada QTc-intervalli.

Hüdroksüklorokviini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenedamine ja/või teadaolevad riskifaktorid QT-intervalli pikenedamiseks, nagu näiteks:

- südamehaigus, nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt
- proarütmilised seisundid, nt bradükardia (< 50 lööki minutis)
- ventrikulaarsed düsrütmiaid anamneesis
- korrigeerimata hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia
- samaaegne manustamine koos QT-intervalli pikendavate ainetega (vt lõik 4.5), sest see võib põhjustada ventrikulaarsete arütmiate suurenenud riski.

QT-intervalli pikenedamise ulatus võib suurene da ravimi kontsentratsiooni suurenemisel. Seetõttu ei tohi soovitatavat annust ületada (vt ka lõigud 4.5 ja 4.8).

Krooniline kardiaal ne toksilisus

Plaquenil'iga ravitud patsientidel on teatatud kardiomiöopaatiajuhtudest, mille tagajärjel on tekkinud südamepuudulikkus (mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga). Soovitatav on kardiomiöopaatia nähtude ja sümptomite kliiniline jälgimine ja kardiomiöopaatia tekkimisel tuleb ravi Plaquenil'iga lõpetada. Erutusjuhtehäirete (His'i kimbu blokaad/atRIOENTRIKULAARNE blokaad) ja bivENTRIKULAARSE hüPERTROOFIA diagnoosimisel tuleb mõelda kroonilise toksilisuse võimalusele.

Muud vajalikud jälgimised pika-ajalise ravi korral

Pikaajalisel ravil olevatel patsientidel tuleb regulaarselt teha täisvere analüüse ning ebanormaalsete näitajate puhul tuleb hüdroksüklorokviinravi katkestada (vt lõik 4.8).

Kõik pikaajasel ravil olevad patsiendid peavad perioodiliselt läbima skeleti lihasfunktsiooni ja kõõlusreflekside arstliku kontrolli. Kui ilmneb nõrkus, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Võimalik kartsinogeensuse risk

Katseaandmed näitasid potentsiaalset riski geenimutatsioonide indutseerimiseks. Kartsinogeensuse loomkatsete andmed on saadaval vaid ühe liigi kohta eelravim klorokviini kasutamisel ja selle uuringu tulemused olid negatiivsed (vt lõik 5.3). Inimeste kohta ei ole piisavalt andmeid, et välistada suurenenud vähiriski pikaajalist ravi saavatel patsientidel.

Suitsidaalne käitumine

Hüdroksüklorokviiniga ravitud patsientidel on väga harva teatatud suitsidaalsest käitumisest (vt lõik 4.8).

Ekstrapüramidaalsed häired

Plaquenil'i kasutamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsed häired (vt lõik 4.8).

Muud ettevaatusabinõud

Ettevaatlik peab olema neeru- või maksahaigusega patsientide puhul, kellel võib osutada vajalikuks annust vähendada, samuti patsientide puhul, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt toimivad neile organitele.

Ettevaatlik peab olema ka patsientide puhul, kellel on seedetrakti, neuroloogilised või vereloomehäired, kes on tundlikud kiniini suhtes ja kellel on glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudulikkus, porfüüria ja psoriaas.

Väikesed lapsed on eriti tundlikud 4-aminokiniinide toksiliste toimete suhtes, seega tuleks patsiente hoiatada, et nad hoiaksid hüdroksüklorokviini lastele kättesaamatus kohas.

Kasutamine malaaria raviks

Malaria: hüdroksüklorokviin ei toimi klorokviin-resistentsetesse *P. falciparum*'i tüvedesse ja *P. vivax*'i, *P. ovale* ja *P. malariae* eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse, seega ei hoi profülaktiline kasutamine ära infitseerumist nende mikroorganismidega ega ennetada nende mikroorganismidega taasinfitseerumist.

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Insuliin ja diabeedivastased ravimid

Kuna hüdroksüklorokviin võib suurendada hüpo-glükeemiliste ravimite toimet, võib olla vajalik insuliini või antidiabeetiliste ravimite annuse vähendamine.

Teadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimid, mis võivad esile kutsuda südame rütmihäireid
Hüdroksüklorokviini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA klassi ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, mõned infektsioonivastased ravimid (antibiootikumid, nt fluorokinoloonid, nagu moksifloksatsiin, makroliidid, nagu asitromütsiin, retroviirusvastased ained, nt sakvinaaviir, seenevastased ained, nt flukonasool, parasiitidevastased ained, nt pentamidiin), seoses ventrikulaarse arütmia suurenenud riskiga (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 4.9). Halofantriini ei tohi koos hüdroksüklorokviiniga manustada.

Malaariavastased ained

Hüdroksüklorokviin võib alandada krambiläve. Hüdroksüklorokviini samaaegne manustamine teiste teadaolevalt krambiläve alandavate malaariavastaste ravimitega (nt meflokviiin) võib suurendada krampide tekkeohtu.

Epilepsiavastased ravimid

Hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib häiruda ka epilepsiavastaste ravimite aktiivsus.

Agalsidaas

Hüdroksüklorokviini koosmanustamisel agalsidaasiga on teoreetiline oht rakusisese α -galaktosidaasi aktiivsuse pärssimiseks.

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite mõju hüdroksüklorokviinile:

Antatsiidid ja kaoliin

Samaaegne manustamine magneesiumi sisaldavate antatsiidide või kaoliiniga võib põhjustada klorokviini vähenenud imendumist. Sellest lähtudes tuleb hüdroksüklorokviini manustada vähemalt kaks tundi enne või pärast antatsiidide või kaoliini manustamist.

CYP inhibiitorid või indutseerijad

Tsimeidiini, mitmete CYP-de (sh CYP2C8 ja CYP3A4) nõrga/mõõduka inhibiitori samaaegne kasutamine põhjustas klorokviini ekspositsiooni kahekordse suurenemise. Sellest lähtudes, tulenevalt hüdroksüklorokviini ja klorokviini sarnasest struktuurist ja metaboolse eritumise radadest, võib sarnast koostoimet täheldada ka hüdroksüklorokviini puhul. CYP2C8 ja CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitorite (nt gemfibrosiil, klopidogreel, ritonaviir, itrakonasool, klaritromütsiin, greibimah) samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus (nt jälgimine kõrvaltoimete suhtes). Rifampitsiini, CYP2C8 ja CYP3A4 tugeva inhibiitori samaaegsel kasutamisel teatati hüdroksüklorokviini toime puudumisest. CYP2C8 ja CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt rifampitsiin, naistepuna ürt, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin) samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus (nt ravimi toime jälgimine).

Hüdroksüklorokviini mõju teistele ravimitele:

P-glükoproteiini substraadid

Hüdroksüklorokviini inhibeerivad potentsiaali P-gp substraatide suhtes ei ole hinnatud. *In vitro* jälgimisel on leitud, et kõik teised testitud aminokiniinid inhibeerivad P-gp-d. Seega on hüdroksüklorokviini samaaegsel manustamisel võimalus P-gp substraatide kontsentratsioonide suurenemiseks. Tsüklosporiini ja hüdroksüklorokviini samaaegsel manustamisel on teatatud tsüklosporiini taseme tõusust vereplasmas. Digoksiini ja hüdroksüklorokviini samaaegsel manustamisel on teatatud digoksiini taseme tõusust seerumis. Kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraatide (nt digoksiin, tsüklosporiin, dabigatraan) samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus (nt jälgimine kõrvaltoimete suhtes või plasmakontsentratsioonide jälgimine vastavalt vajadusele).

CYP2D6 substraadid

Patsientidel, kellele manustati hüdroksüklorokviini koos metoprolooli (mis on CYP2D6 näide) ühekordse annusega, suurenesid metoprolooli C_{max} ja AUC 1,7 korda, mis viitab sellele, et hüdroksüklorokviin on CYP2D6 nõrk inhibiitor. Kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2D6 substraatide (nt flekainiid, propafenoon) samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus (nt jälgimine kõrvaltoimete suhtes või plasmakontsentratsioonide jälgimine vastavalt vajadusele).

Prasikvanteel

Klorokviin vähendas prasikvanteeli biosaadavust ühekordse annusega koostoime uuringus. Ei ole teada, kas hüdroksüklorokviini ja prasikvanteeli koosmanustamisel esineb sarnast toimet. Hüdroksüklorokviini ja klorokviini farmakokineetiliste näitajate ja struktuuri sarnasuse alusel võib eeldada hüdroksüklorokviini sarnast toimet.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Hüdroksüklorokviini kohta on saadaval vaid piiratud prekliinilised andmed, seetõttu kasutatakse sarnasuse tõttu klorokviini andmeid. Klorokviiniga läbi viidud loomkatsetes näidati embrüo/loote arengu toksilisust väga kõrgetes, supratherapeutilistes annustes. Klorokviini prekliinilised andmed näitavad potentsiaalset genotoksilisuse riski mõnedes testsüsteemides (vt lõik 5.3).

Malaaria profülaktika ja ravi klorokviini soovitatud annustega: klorokviini on ohutult kasutatud rasedatel naistel. Vaatlusuuringud ja metaanalüüs, mis hõlmas suure ekspositsiooniga prospektiivseid uuringuid ei näidanud kaasasündinud väärarengute suurenenud riski ega negatiivset tulemust rasedusele.

Hüdroksüklorokviin, kasutatuna autoimmuunhaiguste raviks suurtes annustes ja pikaajaliselt: vaatlusuuringud ja metaanalüüs, mis hõlmas suure ekspositsiooniga prospektiivseid uuringuid, ei näidanud kaasasündinud väärarengute statistiliselt oluliselt suurenenud riski ega negatiivset tulemust rasedusele.

Hüdroksüklorokviini kasutamist raseduse ajal tuleks vältida, v.a juhul, kui võimalik individuaalne kasu ületab arsti hinnangul võimalikke ohte.

Imetamine

Hüdroksüklorokviin eritub rinnapiima (vähem kui 2% ema annusest pärast kehakaalu järgi korrigeerimist).

Kehtib ainult malaaria näidustuse korral:

Imetamine on võimalik malaaria kuratiivse ravi korral. Ehkki hüdroksüklorokviin eritub rinnapiima, on kogus ebapiisav, et anda imikule malaariavastast kaitset. Imikule on vajalik eraldi kemoprofülaktika.

Andmed rinnaga toidetava imiku ohutusele pika-ajalise ravi korral hüdroksüklorokviiniga on väga piiratud; ravimi väljakirjutaja peab vastavalt näidustusele ja ravi kestusele hindama potentsiaalset riski ja kasu rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsetes on näidanud viljakuse kahjustumist isasloomal klorokviini kasutamisel (vt lõik 5.3). Inimeste kohta andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada seoses autojuhtimise ja masinatega töötamisega, kuna hüdroksüklorokviin võib põhjustada akommodatsioonihäireid ja nägemise ähmastumist. Kui see kõrvaltoime iseenesest ei möödu, võib osutada vajalikuks annuse ajutine vähendamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja sagedusega järgnevalt:

Väga sage >10 %

Sage >1% ja <10%

Aeg-ajalt >0,1% ja <1%

Harv >0,01% ja <0,1%

Väga harv <0,01%

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: luuüdi pärssimine, aneemia, aplastiline aneemia, agranulotsütoos, leukopeenia ja trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: urtikaaria, angioödeem ja bronhospasm.

Ainevahetus ja toitumishäired

Sage: anoreksia.

Teadmata: hüpoplükeemia (vt lõik 4.4).

Hüdroksüklorokviin võib ägestada porfüüriat.

Psühhiaatrilised häired

Sage: afektilabiilsus.

Aeg-ajalt: närvilisus.

Teadmata: psühhoosid, suitsidaalne käitumine.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: pearinglus.

Teadmata: sama klassi ravimitega on teatatud krampidest.

Ekstrapüramidaalsed häired, nagu düstoonia, düskineesia, treemor (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Sage:

Nägemise ähmastumine akommodatsioonihäire tõttu, mis on annusest sõltuv ja pöörduv.

Aeg-ajalt:

- Retinopaatia pigmentatsioonimuutustega ja nägemisvälja defektidega. Varases staadiumis on see ilmselt pöörduv pärast ravi katkestamist hüdroksüklorokviiniga. Kui protsessil lubatakse edasi areneda, võib häire progresseeruda ka pärast ravi lõpetamist.

Võrkkesta muutused võivad algul olla asümptomaatilised või avalduda skotoomina paratsentraalse, peritsentraalse ringi tüübiga, temporaalse skotoomina ja värvinägemise häiretena.

- On teatatud korneaalsetest muutustest, sh turse ja hägusus. Need võivad olla sümptomiteta või põhjustada rõngaste nägemist silmade ees (halod), nägemise ähmastumist või fotofoobiat. Need võivad olla mööduvad või taanduda pärast ravi katkestamist.

Teadmata:

Teatatud on makulopaatiast ja maakuli degeneratsioonist, mis võivad olla pöördumatud.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus.

Teadmata: kuulmiskadu.

Südame häired

Teadmata:

QT-intervalli pikenemine patsientidel, kellel on spetsiifilised riskifaktorid (vt lõik 4.4), mis võivad põhjustada rütmihäireid (*torsade de pointes*, ventrikulaarne tahhükardia).

Kardiomiopaatia, mis võib põhjustada südamepuudulikkust ja on mõnel juhul letaalse lõppega.

Kroonilisele toksilisusele tuleb mõelda juhul, kui tekivad ülejuhtehäired (His'i kimbu blokaad/atriventrikulaarne blokaad) ja biventrikulaarne hüpertroofia. Ravimi ärajätmine võib viia paranemiseni.

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhuvalu, iiveldus.

Sage: kõhulahtisus, oksendamine.

Tavaliselt need sümptomid kaovad kohe, kui annust vähendatakse või ravi katkestatakse.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates.

Teadmata: fulminantne maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve, sügelus.

Aeg-ajalt: naha ja ja limaskestade pigmentatsiooni muutused, juuste pleekimine ning alopeetsia.

Tavaliselt need sümptomid kaovad ravi katkestamisel.

Teadmata: bulloosne lööve, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimist tingitud lööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS sündroom), valgustundlikkus, eksfoliatiivne dermatiit, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, mida tuleb eristada psoriaasist, sest hüdroksüklorokviin võib ägestada psoriaasi. See võib olla seotud palaviku ja hüperleukotsütoosiga. Pärast ravimi ärajätmist on toimunud paranemine.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: sensorimotoorsed häired.

Teadmata: skeletilihaste müopaatia või neuromüopaatia, mille tagajärjel tekib progresseeruv lihasnõrkus ja proksimaalsete lihasgruppide atroofia.

Müopaatia on küll pärast ravimi ärajätmist pöörduv, kuid paranemine võib aega võtta mitu kuud.

Kõõlusreflekside pärssimine ja ebanormaalne närvijuhtivus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

4-aminokinoliinide üleannustamine on ohtlik eriti väikelaste puhul, sest isegi nii väikesed kogused kui 1...2 g on osutunud surmavaks.

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla peavalu, nägemishäired, kardiovaskulaarne kollaps, krambid, hüpokaleemia, südamerütmi- ning ülejuhte häired, sh QT-intervalli pikenemine, *torsades de pointes*, ventrikulaarne tahhükardia ja ventrikulaarne fibrillatsioon, laienenud QRS-kompleks, bradüarütmia, nodaalne rütm, atrioventrikulaarne blokaad, millele järgneb äkiline eluohtlik hingamise ja südameseiskus. See nõuab kohest arstiabi, kuna nimetatud sümptomid võivad tekkida vahetult pärast üleannustamist.

Koheselt tuleb indutseerida oksendamist või teha maoloputus. Ravimi edasist imendumist võib takistada ka see, kui 30 minuti jooksul pärast üleannuse võtmist viiakse maoloputuse järgselt sondi kaudu makku aktiveeritud sütt annuses, mis vähemalt 5 korda ületab üleannuse.

Kaaluma peaks diasepaami parenteraalset manustamist, kuna on andmeid, et see vähendab klorokviini kardiotoksilisust.

Vajadusel tuleb toetada hingamist ja rakendada šoki ravi.

5. FARMAKOLOOGLISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Malaariavastased ained, aminokinoliinid; ATC-kood: P01BA02.

Hüdroksüklorokviin (4-aminokinoliin) on malaariavastane aine, milles kombineeruvad kiire skisontitsiidne toime mõningase gametotsütiidse toimega, ning teda klassifitseeritakse ka kui aeglase toimega reumavastast ravimit.

Mitmed hüdroksüklorokviini farmakoloogilised toimed võivad olla haaratud tema terapeutilistesse toimetesse, nende hulgas koostoime sulfüüdrühmadega, ensüümi aktiivsuse moduleerimine (sh fosfolipaas, NADH-tsütokroom C reduktaas, koliinesteraas, proteaas, hüdrolaas), DNA-ga seostumine, lüsoosoomide membraanide stabiliseerimine; prostaglandiini moodustamise pärssimine, polümorfonukleaarse raku kemotaksis ja fagotsütoos; võimalik sekkumine interleukiin-1 produktsiooni monotsüütide ja neutrofiilide superoksiidi vabastamise pärssimine. Intratsellulaarsete happeliste põiekestade kontsentratsioon ja pH tõus võivad selgitada nii algloomade vastast kui reumavastast toimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas või veres saabub ligikaudu 3...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Suukaudsel manustamisel on keskmine absoluutne biosaadavus 79% (SD 12%).

Jaotumine

Hüdroksüklorokviinil on suur jaotusruumala, mis tuleneb laialdasest jaotumisest kudedes (5500 l määratuna vere kontsentratsioonidest, 44 000 l määratuna plasma kontsentratsioonidest) ning on näidatud kumulatsiooni verelibledes, vere-plasma suhtega 7,2. Ligikaudu 50% hüdroksüklorokviinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Hüdroksüklorokviin metaboliseeritakse põhiliselt N-desetüülhüdroksüklorokviiniks ja kaheks muuks metaboliidiks, mis on ühised klorokviiniga – desetüülklorokviiniks ja bidesetüülklorokviiniks. Klorokviini andmete alusel võib eeldada, et hüdroksüklorokviini metabolism *in vitro* toimub samade CYP-de vahendusel kui klorokviinil (st CYP2C8 ja CYP3A) ning väiksemal määral CYP2D6 vahendusel.

Pärast 200 mg ja 400 mg hüdroksüklorokviinsulfaadi korduvat suukaudset annustamist üks kord ööpäevas pikema aja jooksul luupuse või reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele olid keskmised tasakaaluseisundi kontsentratsioonid veres vastavalt ligikaudu 450...490 nanogrammi/ml ja 870...970 nanogrammi/ml.

Ühekordse annuse farmakokineetika uuringutest tuletades saabub verekontsentratsioonide tasakaaluseisund 4-kuulise ravi jooksul.

Eritumine

Hüdroksüklorokviini eliminatsiooniprofiil on mitmefaasiline, poolväärtusaeg on pikk, jäädes vahemikku 30 kuni 50 päeva. Ligikaudu 20...25% hüdroksüklorokviini annusest eritub muutumatu ravimina uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hüdroksüklorokviini kohta on saadaval vaid piiratud prekliinilised andmed, seetõttu kasutatakse nende kahe aine struktuuralse ja farmakoloogilise sarnasuse tõttu klorokviini andmeid.

Krooniline toksilisus

Genotoksilisus

Hüdroksüklorokviini genotoksilisuse kohta on piiratud andmed.

Kirjanduse andmetel on klorokviin nõrga genotoksilise toimega, mis võib tekitada nii geenimutatsioone kui ka kromosomaalseid/DNA muutusi. Mehhanismid võivad hõlmata DNA interkalatsiooni või oksüdatiivse stressi induktsiooni.

Publikatsioonides on kirjeldatud nii positiivseid kui ka negatiivseid tulemusi *in vitro* pööratud geenimutatsioonide testides, kus kasutati baktereid (Amesi test) ja *in vivo* uuringutes, kus kasutati närilisi (hiire luuüdi rakkude kromotiidi vahetus, hiire luuüdi rakkude kromosoomide kõrvalekalded ja roti DNA ahela lõhkumised mitmes organis, kui loomadele manustati ravimit intraperitoneaalselt). Neid kromosomaalseid toimeid ei täheldatud, kui loomadele manustati klorokviini suukaudselt (st terapeutiline manustamisviis). Kokkuvõtvalt näitavad saadud andmed genotoksilist potentsiaali.

Kartsinogeensus

Hüdroksüklorokviini kartsinogeensususe kohta on piiratud andmed.

Rottidega läbi viidud 2-aastases klorokviini uuringus ei täheldatud uudismoodustiste või proliferatiivsete muutuste suurenemist. Hiirtega ei ole vastavaid uuringuid läbi viidud. Subkroonilise toksilisuse uuringutes ei esinenud proliferatiivseid muutusi.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Hüdroksüklorokviini teratogeensususe kohta on piiratud andmed.

Tuginedes mitte-heade laboritavade (non-GLP) järgi läbi viidud uuringute kirjanduslikele allikatele on klorokviin väga kõrgetes, supratherapeutilistes annustes rottidel teratogeenne, st annusevahemikus 250 ja 1500 mg/kg kehamassi surid 25% loodetest ning 1000 mg/kg annuse korral tekkisid 45% loodetest silma väärendid.

Autoradiograafilised uuringud on näidanud klorokviini kuhjumist silmadesse ja kõrvadesse, kui seda manustati tiinuse alg- või lõppfaasis.

Andmed hüdroksüklorokviini toimest fertiilsusele puuduvad.

Isastel rottidel läbiviidud uuring näitas pärast klorokviini 30-päevast suukaudset manustamist annuses 5 mg/päevas testosterooni taseme vähenemist, munandite, mumandimanuste, seemnepõiekestes ja eesnäärme kaalu vähenemist.

Fertiilsuse määr vähenes ka teises rottidel läbiviidud uuringus pärast 14-päevast intraperitoneaalset ravi annusega 10 mg/kg päevas,

6. FARMATSEUTLISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Povidoon K25

Maisitärklis

Magneesiumstearaat

Puhastatud vesi

Tableti kate:

Hüpromelloos

Makrogool 400

Titaandioksiid

Laktoosmonohüdraat

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

200 mg tabletid on pakitud läbipaistvasse polüvinüülkloriid (250 µm) alumiiniumfoolium (20 µm) blistrisse, pakendis 60 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

206198

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.1998

Müügiloa uuendamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Raviameti kodulehel:

<http://www.raviamet.ee/>