

## 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. *Hydroxychloroquinum*

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 toimetel.

*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 toimetel:* 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.

Lapsed:

Minimaalne annus peab olema toimiv, kuid ei tohi ületada 6,5 mg/kg/ööpäevas (ideaalkehakaalu korral). Seetõttu ei sobi 200 mg tabletid alla 31 kg kaaluvatele (ideaalkehakaalu korral) lastele kasutamiseks.

#### **4.3. Vastunäidustused**

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

200 mg tablette ei tohi manustada lastele kehakaaluga alla 31 kg.

#### **4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Üldised.

##### Retinopaatia

Enne pikaajalise ravi alustamist tuleb teostada mõlema silma põhjalik oftalmoloogiline kontroll: nägemisteravus, tsentraalne nägemisväli ja värvinägemine. 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.

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

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

##### Krooniline kardiaalne toksilisus

Hüdroksüklorokviiniga ravitud patsientidel on teatatud kardiomiopaatia juhtudest, mille tagajärjel on tekkinud südamepuudulikkus (mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga). Soovitatav on kardiomiopaatia nähtude ja sümptomite kliiniline jälgimine ja kardiomiopaatia tekkimisel tuleb ravi hüdroksüklorokviiniga lõpetada. Erutusjuhtehäirete (His'i kimbu blokaad/atrioventrikulaarne blokaad) ja biventrükulaarse hüpertroofia diagnoosimisel tuleb mõelda kroonilise toksilisuse võimalusele.

Ettevaatlik peab olema neeru- või maksahaigusega patsientide puhul. Selliste patsientide puhul võib osutuda 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.

#### 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).

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

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

*Malaaria*: hüdroksüklorokviin ei toimi klorokiin-resistentsetesse *P. falciparum*'i tüvedesse ja *P. vivax*'i, *P. ovale* ja *P. malariae* eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse.

#### Hüpoglükeemia

Hüdroksüklorokviin on põhjustanud rasket hüpoglükeemiat, 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 hüpoglükeemia tekkimise ja sellega seotud kliiniliste nähtude ja sümptomite eest. Patsientidel, kellel ravi ajal hüdroksüklorokviiniga tekivad hüpoglükeemiale viitavad kliinilised sümptomid, tuleb kontrollida veresuhkru taset ja ravi vajadusel üle vaadata.

#### QT-intervalli pikenemine

Hüdroksüklorokviin võib spetsiifiliste riskifaktoritega patsientidel pikendada QTc-intervalli. Hüdroksüklorokviini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine ja/või teadaolevad riskifaktorid QT-intervalli pikenemiseks, 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 pikenemise ulatus võib suurenedu ravimi kontsentratsiooni suurenemisel. Seetõttu ei tohi soovitatavat annust ületada (vt ka lõigud 4.5 ja 4.8).

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Hüdroksüklorokviini ja digoksiini samaaegsel kasutamisel suureneb viimase kontsentratsioon seerumis, mistõttu samaaegset ravi saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida digoksiini kontsentratsiooni seerumis.

Kuna hüdroksüklorokviin võib suurendada hüpoglükeemiliste 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 seoses ventrikulaarse arütmia suurenenud riskiga. Halofantriini ei tohi koos hüdroksüklorokviiniga manustada.

Tsüklosporiini ja hüdroksüklorokviini samaaegsel manustamisel on teatatud tsüklosporiini taseme tõusust vereplasmas.

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

Hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib häiruda ka epilepsiaavastaste ravimite aktiivsus.

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.

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

#### **4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus*

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

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 suurenenud riski ega negatiivset tulemust rasedusele.

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).

##### *Fertiilsus*

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

##### *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 pikaajalise ravi korral hüdroksüklorokviiniga on väga piiratud; ravimi väljakirjutaja peab vastavalt näidustusele ja ravi kestusele hindama potentsiaalset riski ja kasu rinnaga toitmise ajal.

#### **4.7. Toime reaktsioonikiirusele**

Nägemishäirete esinemisel tuleb vältida autojuhtimist ja masinateel töötamist, kuna hüdroksüklorokviin võib põhjustada akommodatsioonihäireid ja põhjustada 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, leukotsüütide arvu vähenemine 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: meeleolu kõikumine.

Aeg-ajalt: närvilisus.

Teadmata: psühhoosid, suitsidaalne käitumine.

##### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: pööratustunne.

Teadmata: sama klassi ravimite on teatatud krampidest.

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

##### *Silma kahjustused*

Sage: nägemise ähmastumine akommodatsioonihäire tõttu, mis on annusest sõltuv ja pöörduv.

Aeg-ajalt: retinopaatia pigmentatsiooni muutustega 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: kõhulahtisus, oksendamine. Tavaliselt need sümptomid kaovad kohe, kui annust vähendatakse või ravi katkestatakse.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Aeg-ajalt: kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorses näitajates  
Teadmata: fulminantne maksapuudulikkus.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Sage: nahalööve, sügelus.

Aeg-ajalt: naha ja limaskestade pigmentatsiooni muutused, juuste pleekimine ning alopeetsia. Tavaliselt need sümptomid kaovad ravi katkestamisel.

Teadmata: bulloosne lööve, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, ravimist tingitud lööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS sündroom), valgustundlikkus ja 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.

#### *Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: sensorimotoorsed häired

Teadmata: skeletilihaste müopaatia või neuromüopaatia, mille tagajärjel tekib 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://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 ja krambid, hüpokaleemia, südamerütmi- ning ülejuhte häired, sh QT-intervalli pikenemine, *torsade 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 klorokiini 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 sulfüdrüülrühmadega, ensüümi aktiivsuse moduleerimine (sh fosfolipaas, NADH-tsütokroom C reduktaas, koliinesteraas, proteaas, hüdrolaas), DNA-ga seostumine, lüsoosomide membraanide stabiliseerimine; prostaglandiini moodustamise pärssimine, polümorfonukleaarse raku kemotaksis ja fagotsütoos; võimalik sekkumine interleukiin-1 produktsiooni monotsüütidest ja neutrofiilide superoksiidi vabastamise pärssimine. Intratsellulaarsete happeliste põiekestete kontsentratsioon ja pH tõus võivad selgitada nii algloomade vastast kui reumavastast toimet.

## 5.2. Farmakokineetilised omadused

Hüdroksüklorokviin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti. Keskmine biosaadavus on ligikaudu 74%. Jaotub laialdaselt organismis, kuhjub verelibledes ja muudes kudedes nagu maks, kops, neerud ja silmad. Osaliselt metaboliseerub maksas ja elimineeritakse 23...25% ulatuses muutumatul kujul peamiselt neerude kaudu, kuid ka sapi kaudu. Eritumine on aeglane, lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 50 päeva (täisveres) ja 32 päeva (plasmas). Hüdroksüklorokviin läbib platsentaarbarjääri ja eritub arvatavasti rinnapiima nagu klorokviingi.

## 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 kõrvalkalded ja roti DNA ahela lõhkumised mitmes organis, kui loomadele manustati ravimit intraperitonaalselt). 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, supraterapeutilistes 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, munandimanuste, seemnepõiekestes ja eesnäärme kaalu vähenemist.

Fertiilsuse määr vähenes ka teistes 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. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA**

First Pharma OÜ

Härgmäe 22

13525 Tallinn

Eesti

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

796512

**9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

9.10.2012

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2020