

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:

Üks tablett sisaldab 35,25 mg laktoosmonohüdraati.

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 toimet.

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 toimet: 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 35 kg kaaluvatele (ideaalkehakaalu korral) lastele kasutamiseks.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, 4-aminokiniini ühendite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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).

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

Hüopoglükeemia

Hüdroksüklorokviin on põhjustanud rasket hüopoglükeemiat, 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 hüopoglükeemia tekkimise ja sellega seotud kliiniliste nähtude ja sümptomite eest. Patsientidel, kellel ravi ajal hüdroksüklorokviiniga tekivad hüopoglükeemiale viitavad kliinilised sümptomid, tuleb kontrollida veresuhkruisaldust 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 pikendamise ulatus võib suureneeda ravimi kontsentratsiooni suurenemisel. Seetõttu ei tohi soovitatavat annust ületada (vt ka lõigud 4.5 ja 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 biventrikulaarse hüpertroofia diagnoosimisel tuleb mõelda kroonilise toksilisuse võimalusele.

Rasked nahakõrvaltoimed

Ravi ajal hüdroksüklorokviiniga on teatatud raskete nahakõrvaltoimete juhtudest, k.a ravimist tingitud lööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Tõsiste nahareaktsioonidega patsiendid võivad vajada haiglaravi, sest need seisundid võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga. Patsiente tuleb teavitada tõsiste nahailmingute nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb hoolikalt jälgida. Rasketele nahakõrvaltoimetele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb hüdroksüklorokviini manustamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi.

Muud vajalikud jälgimised pikaajalise ravi korral

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

Kõik pikaajalisel 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

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 ja psühhiaatrilised häired

Mõnel hüdroksüklorokviinravi saanud patsiendil on teatatud suitsidaalsest käitumisest ja psühhiaatrilistest häiretest (vt lõik 4.8). Psühhiaatrilised kõrvaltoimed tekivad tüüpiliselt esimese kuu jooksul pärast hüdroksüklorokviinravi alustamist ja neist on teatatud ka patsientidel, kellel ei ole psühhiaatrilisi häireid varem esinenud. Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad ravi ajal psühhiaatrilised sümptomid.

Ekstrapüramidaalsed häired

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

Muud ettevaatusabinõud

Ettevaatlik peab olema neeru- või maksahaigusega patsientide puhul. Selliste patsientide puhul 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-aminokinoliinide toksiliste toimete suhtes, seega tuleks patsiente hoiatada, et nad hoiaksid hüdroksüklorokviini lastele kättesaamatus kohas.

Kasutamine malaaria raviks

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

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, 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 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 (antibiootikumid, nt fluorokinoloonid, nagu moksiflokatsiin, makroliidid, nagu asitromütsiin, retroviirusvastased ained, nt sakvinaaviir, seenevastased ained, nt flukonasool, parasitidevastased 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 meflokiin) võib suurendada krampide tekkeohtu.

Epilepsiavastased ravimid

Hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib häiruda ka epilepsiavastaste ravimite aktiivsus.

Agalsidaas

Hüdroksüklorokviini koosmanustamisel agalsidaasiga on teoreetiline oht rakusisese alfa-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

In vitro metaboliseeritakse hüdroksüklorokviin põhiliselt CYP2C8, CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel, ilma ühe CYP peamise kaasatuseta. CYP-pan inhibiitori tsimetidiini samaaegne kasutamine suurendas klorokviini ekspositsiooni 2 korda. Hüdroksüklorokviiniga *in vivo* ravimite koostoimeuuringute puudumise tõttu on tsimetidiini või CYP2C8 ja/või CYP3A4 või CYP2D6 tugevate inhibiitorite (nt gemfibrosiil, klopidogreel, ritonaviir, itrakonasool, klaritromütsiin, greibimahl, fluoksetiin, paroksetiin, kinidiin) samaaegsel manustamisel soovitatav ettevaatus (nt jälgimine kõrvaltoimete suhtes).

Rifampitsiini, CYP2C8 ja CYP3A4 tugeva indutseerija samaaegsel kasutamisel teatati hüdroksüklorokviini toime puudumisest. CYP2C8 ja/või CYP3A4 tugevate indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna ürt, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin) samaaegsel manustamisel on

soovitatav ettevaatus (nt ravimi toime jälgimine).

Hüdroksüklorokviini mõju teistele ravimitele:

P-glükoproteiini substraadid

Hüdroksüklorokviin inhibeerib P-gp-d *in vitro* suurtes kontsentratsioonides. Seega on hüdroksüklorokviini samaaegsel manustamisel võimalus P-gp substraatide kontsentratsioonide suurenemiseks. Digoksiini ja hüdroksüklorokviini samaaegsel manustamisel on teatatud digoksiini sisalduse tõusust seerumis. Kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraatide (nt digoksiin, dabigatraan) samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus (nt jälgimine kõrvaltoimete suhtes või plasmakontsentratsioonide jälgimine vastavalt vajadusele).

CYP2D6 substraadid

Hüdroksüklorokviin inhibeerib CYP2D6 *in vitro*. Patsientidel, kellele manustati hüdroksüklorokviini koos metoprololi (mis on CYP2D6 näide) ühekordse annusega, suurenesid metoprololi 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).

CYP3A4 substraadid

Hüdroksüklorokviin inhibeerib CYP3A4 *in vitro*. Tsüklosporiini ja hüdroksüklorokviini koosmanustamisel teatati tsüklosporiini (CYP3A4 ja p-gp substraat) taseme tõusust plasmas. Kuna puuduvad *in vivo* koostoimeuuringud tundlike CYP3A4 substraatidega, on soovitatav ettevaatus (nt jälgida kõrvaltoimeid), kui CYP3A4 substraate (nt tsüklosporiin, statiinid) manustatakse samaaegselt hüdroksüklorokviiniga.

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

Mõõdukas hulk vaatlusuuringutest rasedate kohta (300...1000 prospektiivset rasedust) saadud andmeid, samuti metaanalüüs kõrge ja pikaajalise kokkupuute korral (peamiselt autoimmuunhaiguse näidustuse korral) ei näita statistiliselt olulist suurenenud riski hüdroksüklorokviiniga seotud kaasasündinud väärarengute või loote/vastsündinute toksilisuse kohta. Struktuurselt seotud klorokviiniga läbi viidud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust suurte annuste kasutamisel emasloomadel (vt lõik 5.3). Inimestel läbib hüdroksüklorokviin platsentaarbarjääri ja kontsentratsioon loote veres on sarnane kontsentratsiooniga ema veres.

Malaaria profülaktika ja ravi

Pärast riski ja kasu analüüsi võib hüdroksüklorokviini kasutada malaariainfektsiooni profülaktikaks ja raviks kõikidel rasedusperioodidel, kuna malaariainfektsioon ise kahjustab loodet.

Reumatoidartriit, süsteemne erütematoosne luupus

Hüdroksüklorokviini tuleb raseduse ajal vältida, välja arvatud juhul, kui arsti hinnangul kaalub individuaalne võimalik kasu üles võimaliku ohu. Kui raseduse ajal on vajalik ravi hüdroksüklorokviiniga, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Pikaajalise ravi korral raseduse ajal tuleb lapse jälgimisel arvesse võtta hüdroksüklorokviini ohutusprofiili, eriti oftalmoloogilisi kõrvaltoimeid.

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 kemoprofülakтика.

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.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud viljakuse kahjustumist isasloomal klorokviini kasutamisel (vt lõik 5.3). Hüdroksüklorokviini toime kohta inimese viljakusele andmed puuduvad.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada seoses autojuhtimise ja masinatega töötamisega, 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, leukopeenia ja trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: urtikaaria, angioödeem ja bronhospasm.

Ainevahetus ja toitumishäired

Sage: anoreksia.

Teadmata: hüpopglükeemia (vt lõik 4.4).

Hüdroksüklorokviin võib ägestada porfüüriat.

Psühhiaatrilised häired

Sage: afektilabiilsus.

Aeg-ajalt: närvilisus.

Teadmata: psühhoosid, suitsidaalne käitumine, depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, rahutus, segasus, luulud, mania ja unehäired.

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 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 korneaalsest 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).

Kardiomüopaatia, 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 limaskestade pigmentatsiooni muutused, juuste pleekimine ning alopeetsia.

Tavaliselt need sümptomid kaovad ravi katkestamisel.

Teadmata: multiformne erüteem, valgustundlikkus, eksfoliatiivne dermatiit, *Sweet*'i sündroom (äge febriilne neutrofiilne dermatoos) ja rasked nahakõrvaltoimed, k.a Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimist tingitud lööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.4), 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 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 kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.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, *torsade de pointes*, ventrikulaarne tahhükardia ja ventrikulaarne fibrillatsioon, laienenud QRS-kompleks, bradüarütmid, 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 gametotsütsiidse toimega, ning teda klassifitseeritakse ka kui aeglase toimega reumavastast ravimit.

Mitmed hüdroksüklorokviini farmakoloogilised toimed võivad olla haaratud tema terapeutilistesse toimetesse, nende hulgas koostoime sulfüürühmadega, 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 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

Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas või veres saabub ligikaudu 3...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Suukaudsel manustamisel on keskmine absoluutne biosaadavus tühja kõhuga 79% (SD 12%). Toit ei muuda hüdroksüklorokviini suukaudset biosaadavust.

Jaotumine

Hüdroksüklorokviinil on suur jaotusruumala (5500 l määratuna vere kontsentratsioonidest, 44 000 l määratuna plasma kontsentratsioonidest), mis tuleneb laialdasest jaotumisest kudedes (nt silmad, neerud, maks ja kopsud), 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. *In vitro* metaboliseeritakse hüdroksüklorokviin põhiliselt CYP2C8, CYP3A4 ja CYP2D6, aga ka FMO-1 ja MAO-A vahendusel, ilma ühe CYP või ensüümi peamise kaasatuseta.

Eritumine

Hüdroksüklorokviini eliminatsiooniprofiil on mitmefaasiline, poolväärtusaeg on pikk, jäädes vahemikku 30 kuni 50 päeva. Ligikaudu 20...25% hüdroksüklorokviini annusest eritub muutumatu ravimina uriiniga. Pärast 200 mg ja 400 mg hüdroksüklorokviinsulfaadi kroonilist korduvat suukaudset manustamist üks kord päevas luupuse või reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidele olid keskmised tasakaalukontsentratsioonid veres vastavalt ligikaudu 450...490 ng/ml ja 870...970 ng/ml.

Hüdroksüklorokviini farmakokineetika näib olevat lineaarne terapeutiliste annuste vahemikus 200...500 mg/ööpäevas.

Farmakokineetilised koostoimed

Hüdroksüklorokviini mõju teistele ravimitele

In vitro ei ole hüdroksüklorokviinil potentsiaali CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 inhibeerimiseks. Hüdroksüklorokviin inhibeerib CYP2D6 ja CYP3A4 *in vitro*. Koostoimeuuring on näidanud, et hüdroksüklorokviin on CYP2D6 nõrk inhibiitor (vt lõik 4.5).

In vitro ei ole hüdroksüklorokviinil märkimisväärset potentsiaali CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 indutseerimiseks.

In vitro ei inhibeerinud hüdroksüklorokviin oluliselt peamisi transportereid BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OAT3. Hüdroksüklorokviin inhibeeris P-gp suurtes kontsentratsioonides (vt lõik 4.5). *In vitro* võib hüdroksüklorokviin inhibeerida OCT1, OCT2, MATE1 ja MATE2-K transportereid.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei muuda eeldatavalt märkimisväärselt hüdroksüklorokviini farmakokineetikat neerukahjustusega patsientidel, kuna hüdroksüklorokviin põhiliselt metaboliseeritakse ja ainult 20...25% hüdroksüklorokviini annusest eritub muutumatu kujul uriiniga. Hüdroksüklorokviini ekspositsioon võib mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurened kuni 46% (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju hüdroksüklorokviini farmakokineetikale ei ole spetsiifilises farmakokineetika uuringus hinnatud. Arvestades, et hüdroksüklorokviin põhiliselt metaboliseeritakse, hüdroksüklorokviini ekspositsioon maksakahjustusega patsientidel eeldatavalt suureneb (vt lõik 4.4).

Eakad

Reumatoidartriidiga eakate patsientide kohta kättesaadavad piiratud andmed viitavad, et hüdroksüklorokviini ekspositsioon jääb samasse vahemikku kui noorematel patsientidel.

Lapsed

Hüdroksüklorokviini farmakokineetikat alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Läbiviidud uuringute põhjal ei ole hüdroksüklorokviin genotoksiline. Hüdroksüklorokviini kohta ei ole asjakohaseid mittekliinilisi kartsinogeensusuuringuid.

Reproduktiooni- 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 kehamaasi surid 25% loodetest ning 1000 mg/kg annuse korral tekkisid 45% loodetest silma väärarendid.

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, seemnepõiekeste 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. 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 2022