

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plaquenil, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 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.

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 31 kg kaaluvatele (ideaalkehakaalu korral) lastele kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

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

200 mg tablette ei manustata lastele kehakaaluga alla 31 kg.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised.

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).

Hüdroksüklorokviiniga ravitud patsientidel on väga harva teatatud suitsidaalsest käitumisest.

Hüdroksüklorokviiniga ravitud patsientidel on teatatud kardiomüopaatiajuhtudest, mille tagajärjel on tekkinud südamepuudulikkus (mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga). Soovitatav on kardiomüopaatia nähtude ja sümptomite kliiniline jälgimine ja kardiomüopaatia tekkimisel tuleb ravi hüdroksüklorokviiniga lõpetada. Erutusjuhtehäirete (His'i kimbu blokaad/atRIOventrikulaarne blokaad) ja biventrikulaarse 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.

Pikaajalisel ravil olevatel patsientidel tuleb regulaarselt teha täisvere analüüse ning ebanormaalsete näitajate puhul tuleb hüdroksüklorokviinravi katkestada.

Väikesed lapsed on eriti tundlikud 4-aminokinioliinide 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.

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

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

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, 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.

Halofantriin pikendab QT-intervalli ja seda ei tohi manustada koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda südame rütmihäireid, sh hüdroksüklorokviin. Hüdroksüklorokviini kasutamine koos teiste arütmogeensete ravimitega, nt amiodaroon ja moksifloksatsiin, võib suurendada ventrikulaarse arütmia tekkeohtu.

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 meflokviiin) võib suurendada krampide tekkeohtu.

Hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib häiruda ka epilepsiavastaste 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 α -galaktosidaasi aktiivsuse pärssimiseks.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

Hüdroksüklorokviin läbib platsentaarbarjääri. Hüdroksüklorokviini kasutamise kohta raseduse ajal on vähe andmeid. Tuleb märkida, et 4-aminokinoliin on terapeutilistes annustes seostatud kesknärvisüsteemi kahjustustega, k.a. ototoksilisuse (auditoorne ja vestibulaarne toksilisus, kaasasündinud kurtus), reetina hemorraagia ja reetina ebanormaalse pigmentatsiooniga.

Hoolikalt peab kaaluma hüdroksüklorokviini kasutamist imetamise ajal, kuna on tõestatud, et ravim eritub väikestes kogustes rinnapiima ja teatakse, et imikud on äärmiselt tundlikud 4-aminokinoliinide toksilise toime suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nägemishäirete esinemisel tuleb vältida autojuhtimist ja masinatel 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

Kasutatud on CIOMS'i sagedusmääralusi:

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 trombotsütoopenia.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: urtikaaria, angioödeem ja bronhospasm.

Ainevahetus ja toitumishäired

Sage: anoreksia.

Teadmata: hüpoglükeemia (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: pööratud tunne.

Teadmata: sama klassi ravimitega on teatatud krampidest.

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 korneaalsest muutusest, 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: kardiomiopaatia, mis võib põhjustada südamepuudulikkust.

Kroonilisele toksilisusele tuleb mõelda juhul, kui tekivad ülejuhtehäired (His'i kimbu blokaad/atriventrikulaarne blokaad) ja biventrükulaarne 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 laboratoorseses 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 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.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: skeletilihaste müopaatia või neuromüopaatia, mille tagajärjel tekib lihaskõhklus ja proksimaalsete lihaskrühvide 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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

4-aminokiniinide 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, *torsades de pointes*, ventrikulaarne tahhükardia ja ventrikulaarne fibrillatsioon, 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 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

Hüdroksüklorokviin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti. Keskmise biosaadavus on ligikaudu 74%. Jaotub laialdaselt organismis, kuhjub vereliblede 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

Puuduvad arstile vajalikud lisaandmed prekliinilise ohutuse kohta, mis oleksid lisaks ravimiomaduste kokkuvõttes juba toodule.

6. FARMATSEUTLISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat, povidoon K25, maisitärklis, magneesiumstearaat, puhastatud vesi.

Tableti kate:

Hüpromelloos, makrogool 4000, 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

19.06.1998/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014