

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hydroxychloroquine sulfate Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab:

200 mg hüdroksüklorokviinsulfaati.

INN. *Hydroxychloroquinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 35,50 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni kahvatuvalged, maapähkli kujuga, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrikis "H11" ja teine külg on sile. Ligikaudsed mõõdud on $12,80 \pm 0,05$ mm x $6,10 \pm 0,05$ mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Reumatoidartriidi, diskoidse ja süsteemse erütematoosse luupuse ja fotodermatooside ravi.

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

Lapsed (≥ 6 aastat ja ≥ 31 kg)

Juveniilse idiopaatilise artriidi (kombinatsioonis koos teiste ravimitega), diskoidse või süsteemse erütematoosse luupuse ravi.

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

Klorokviinile resistentset *P. falciparum* 'it ja kasvavalt klorokviinile resistentset *P. vivax* 'it leidub paljudes piirkondades, mis piirab hüdroksüklorokviini kasulikkust nendes piirkondades. Arvesse tuleb võtta ametlike juhendeid ja kohalikku informatsiooni (nt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ja riiklike tervishoiuametkondade juhised) resistentsuse esinemise kohta malaariavastaste ravimite suhtes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hüdroksüklorokviini toime on kumulatiivne ja terapeutiline toime reumaatiliste haiguste korral ilmneb alles mitme nädala pärast, kusjuures üsna varakult võivad ilmneda kerged kõrvaltoimed.

Kui reumaatiliste haiguste korral ei täheldata kuue kuu jooksul paranemist, tuleb ravikuur katkestada.

Reumatoidartriit

Täiskasvanud (sh eakad)

Algannus: 400 mg (2 tabletti) ööpäevas, üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks.

Enne toime hindamist peab ravi kestma 6...8 nädalat. Hea ravivastuse korral võib kolme kuu pärast ööpäevast annust vähendada.

Säilitusannus: 200 mg (1 tablett) ööpäevas, hiljem tõenäoliselt 200 mg (1 tablett) ülepäeva.

Juveniilne idiopaatiline artriit

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 (vt lõik 4.3).

Süsteemne ja diskoidne erütematoosne luupus

Täiskasvanud

Algannus: 400 mg (2 tabletti, üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks) kuni 600 mg (3 tabletti, üksikannusena või jagatuna kaheks või kolmeks annuseks) ööpäevas (vajadusel mitu nädalat).

Maksimaalne annus ei tohi ületada 6,5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Säilitusannus: 200 mg (1 tablett) kuni 400 mg (2 tabletti) ööpäevas, üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks.

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 (vt lõik 4.3).

Fotodermatoosid

Täiskasvanud

400 mg (2 tabletti) ööpäevas, üksikannusena või jagatuna kaheks annuseks, on tavaliselt piisav.

Ravi peab toimuma vaid perioodil, kui kokkupuude valgusega on maksimaalne.

Malaaria

Malaaria profülaktika

Profülaktikat tuleb alustada üks nädal enne malaaria piirkonda minekut ja jätkata neli nädalat pärast piirkonnast lahkumist.

Täiskasvanud

400 mg (2 tabletti) üks kord nädalas, igal nädalal samal päeval.

Lapsed

Nädalane profülaktiline annus on 6,5 mg/kg, kuid ei tohi ületada maksimaalset annust täiskasvanutele vaatamata kehakaalule. Seetõttu ei sobi 200 mg tabletid alla 31 kg kaaluvatele (ideaalkehakaalu korral) lastele kasutamiseks (vt lõik 4.3).

Tüsistumata malaaria ravi

Täiskasvanud

800 mg algannusele järgneb 6...8 tunni pärast 400 mg ja siis kahel järjestikusel päeval 400 mg (kokku 2 g (10 tabletti) hüdroksüklorokviinsulfaati).

Plasmodium falciparum'i infektsiooni raviks ja *Plasmodium vivax*'i infektsiooni ägdate hoogude pärssimiseks on piisav 800 mg ühekordse annusena.

Ravi määramisel tuleb arvesse võtta ametlikke juhendeid ja kohalikku informatsiooni resistentsuse esinemise kohta malaariavastaste ravimite suhtes. Ametlikud juhendid hõlmavad tavaliselt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ja riiklike tervishoiuametkondade juhiseid.

Et tagada täielik eliminatsioon tuleb plasmoodiumi ekstra-erütrotsütaarse faasi tõttu

Plasmodium vivax'i ja *oval*'i infektsiooni ravi lõpetada 8-aminokiniini raviga.

Lapsed

13 mg/kg hüdroksüklorokviinsulfaati lastel on võrreldav 800 mg täiskasvanutel ja 6,5 mg/kg hüdroksüklorokviinsulfaati lastel on võrreldav 400 mg täiskasvanutel.

2 g koguannus manustatakse kolme päeva jooksul järgmiselt:

- Esimene annus: 13 mg/kg (maksimaalselt 800 mg ühekordselt).
- Teine annus: 6,5 mg/kg (maksimaalselt 400 mg) 6 tundi pärast esimest annust.
- Kolmas annus: 6,5 mg/kg (maksimaalselt 400 mg) 18 tundi pärast teist annust.
- Neljas annus: 6,5 mg/kg (maksimaalselt 400 mg) 24 tundi pärast kolmandat annust.

Erirühmad

Neeru- või maksafunktsiooni puudulikkusega patsiendid

Neeru- või maksakahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamine (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks. Iga annus tuleb võtta peale sööki.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine, 4-aminokinooliini ühendite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes
- *myasthenia gravis*
- olemasolev silma makulopaatia
- *retinitis pigmentosa*
- alla 6 aasta vanused lapsed (200 mg tablette ei tohi manustada lastele kehakaaluga alla 31 kg)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalne käitumine ja psühhiaatrilised häired

Mõnel hüdroksüklorokviiniga ravi saanud patsiendil on teatatud suitsidaalsest käitumisest ja psühhiaatrilistest häiretest (vt lõik 4.8). Psühhiaatrilised kõrvaltoimed tekivad tüüpiliselt esimese kuu jooksul pärast hüdroksüklorokviiniga ravi 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.

Retinopaatia

- Enne ravi alustamist Hydroxychloroquine sulfate Accord'iga peab kõikidel patsientidel teostama oftalmoloogilise kontrolli. Seejärel peab oftalmoloogilisi uuringuid teostama vähemalt iga 6 kuu järel.
- 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 tekkerisk järsult.

Kontroll peab hõlmama nägemisteravuse ja värvinägemise uuringut, hoolikat oftalmoskoopiat, fundoskoopiat ning tsentraalse nägemisvälja uuringut punase märklauaga.

Järgnevatel asjaoludel peab neid uuringuid tegema sagedamini ja kohandama patsiendi vajadustele:

- ööpäevane annus ületab 6,5 mg/kg (ideaalkehakaalu korral). Kasutades annustamise juhendumisel absoluutset kehakaalu, võib ülekaalulistel tulemuseks olla üleannustamine.
- neerupuudulikkus
- nägemisteravuse langus
- vanus üle 65 aasta
- kumulatiivne annus üle 200 g.

Hydroxychloroquine sulfate Accord'i kasutamine tuleb koheselt lõpetada igal patsiendil, kellel tekib pigmentatsiooni häire, nägemisvälja defekt või mis tahes muu häire, mida ei saa seletada

akommodatsioonihäiretega (vt ka lõik 4.8). Patsient peab jääma järelevalve alla, sest reetina muutused ja nägemishäired võivad progresseeruda isegi pärast ravi katkestamist (vt ka lõik 4.8)

Hüdroksüklorokviini samaaegset kasutamist koos teadaolevalt reetinatoksilisust tekitavate ravimitega, nagu tamoksifeen, ei soovitata.

Hüpoplükeemia

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

Hüdroksüklorokviini kasutamisel võivad ilmneda ekstrapüramidaalsed häired (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Klorokviin on mõnedel patsientidel pikendanud QTc-intervalli.

Klorokviini 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,
- korregeerimata hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia,
- samaaegsel manustamisel koos QT-intervalli pikendavate ainetega (vt lõik 4.5), sest see võib põhjustada ventrikulaarsete arütmiate (mis mõnikord võivad lõppeda surmaga) tekkeriski suurenemist.

QT-intervalli pikenemise ulatus võib suureneada toimeaine kontsentratsiooni suurenemisel. Seetõttu ei tohi soovitatavat annust ületada (vt ka lõigud 4.8 ja 4.9).

Kui ravi ajal hüdroksüklorokviiniga ilmnevad südame rütmihäire nähud, tuleb ravi katkestada ja teostada EKG.

Kardiomüopaatia/krooniline kardialne toksilisus

Hüdroksüklorokviiniga ravitud patsientidel on teatatud kardiomüopaatia juhtudest, mille tagajärjel on tekkinud südamepuudulikkus (mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga) (vt lõigud 4.8 ja 4.9). Soovitatav on kardiomüopaatia nähtude ja sümptomite perioodiline kliiniline jälgimine. Kui ravi ajal hüdroksüklorokviiniga ilmnevad kardiomüopaatia nähud ja sümptomid, tuleb ravi lõpetada. Erutusjuhtehäirete (His'i kimbu blokaad/atrioventrikulaarne blokaad) ja biventrikulaarse hüpertroofia diagnoosimisel tuleb mõelda kroonilise toksilisuse võimalusele (vt lõik 4.8).

Hydroxychloroquine sulfate Accord'i peab kasutama ettevaatusega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis võivad põhjustada silmades või nahal avalduvaid kõrvaltoimeid.

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. Rasketele nahakõrvaltoimetele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb hüdroksüklorokviini manustamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi.

Jälgimised pikaajalise kasutamise korral

Pikaajalise ravi korral on vaja ööpäevane annus hoida võimalikult väike. Ülemine piir on 400 mg/päev/aasta, mis vastab 6 mg/kg.

Ettevaatlik tuleb olla ka siis, kui seda kasutatakse järgnevatel juhtudel:

- maksa- või neeruhaigusega patsiendid ja neil, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt mõjuvad neile organitele. Annust tuleb vastavalt kohandada (vt lõik 4.2).
- patsiendid, kellel on tõsised seedetrakti, neuroloogilised või vereloomehäired.

Ettevaatus on soovitatav ka patsientidega, kes on kiniini suhtes tundlikud, kellel on glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudulikkus, naha hilisporfüüria (mis võib hüdroksüklorokviini toimet ägeneda) ja psoriaas (sest paistab, et see tõstab nahareaktsioonide tekkeriski).

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

Kõigil pikaajasel ravil olevatel patsientidel peab perioodiliselt kontrollima skeleti lihasfunktsiooni ja kõõlusreflekse. Kui ilmneb nõrkus, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Ototoksilisus

Hüdroksüklorokviini ototoksilisus on väga harv, kuid võib olla pöördumatu (vt lõik 4.8). Arstid peavad enne ravi alustamist kõiki patsiente riskidest teavitama ja kaaluma nende patsientide jälgimist, kellel on varasem või kaasnev audiovestibulaarne kahjustus.

Malaaria

Hüdroksüklorokviin ei toimi klorokviin-resistentsetesse *P. falciparum*'i tüvedesse ja *P. vivax*'i, *P. ovale* ja *P. malariae* eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse.

Vältida pikaajalist kasutamist laste malaaria profülaktikaks.

Lapsed

Väikesed lapsed on eriti tundlikud 4-aminokinoliinide toksiliste toimete suhtes, seega tuleb patsiente hoiatada, et nad hoiaksid Hydroxychloroquine sulfate Accord'i lastele kättesaamatus kohas.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

On viiteid, et 4-aminokinoliinid, nagu nt hüdroksüklorokviin, on farmakoloogiliselt sobimatud monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega.

On olnud teateid, et hüdroksüklorokviinsulfaat suurendab digoksiini taset plasmas. Samaaegset ravi saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida digoksiini kontsentratsiooni seerumis.

Klorokviin võib vähendada antikeha-vastust marutõve vaktsiinile. Klorokviini samaaegsel kasutamisel ei ole soovitatav marutõve vaktsiini manustada intradermaalselt. Pärast intramuskulaarset manustamist tekkinud immuunvastust on üldiselt peetud piisavaks.

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 (vt lõigud 4.4 ja 4.9). Halofantriini ei tohi koos hüdroksüklorokviiniga manustada.

Tsüklosporiini ja hüdroksüklorokviini koosmanustamisel on teatatud tsüklosporiini taseme tõusust vereplasmas.

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

Hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib häiruda epilepsiavastaste ravimite aktiivsus.

Kuna hüdroksüklorokviin võib suurendada hüpoglükeemiliste ravimite toimet, võib olla vajalik insuliini või antidiabeetiliste ravimite annuse vähendamine.

Hüdroksüklorokviin inhibeerib CYP2D6. Samaaegne toimeainete kasutamine, mis inhibeerivad CYP2D6, ei ole soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Hüdroksüklorokviin läbib platsentaarbarjääri. Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300...1000 prospektiivset rasedust) näitab, et hüdroksüklorokviin kasutamisel malaaria profülaktikaks ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kiniini derivaati klorokviini peetakse rasedatel naistel ohutuks malaaria profülaktikaks (ja raviks) soovitatud annuste kasutamisel. Pärast klorokviini pikaajalist igapäevast suurtes annustes kasutamist rasedatel naistel on täheldatud sporaadilisi kõrvaltoimeid (kohleovestibulaaraparaadi ja silma võrkkesta arenguhäired) ning nende juhtude esinemissagedust ei ole kinnitatud. Kuigi neid toimeid ei ole hüdroksüklorokviiniga kirjeldatud, peab hüdroksüklorokviini igapäevaselt suurtes annustes kasutama (nagu nt süsteemse erütematoosse luupuse, rematoidartriidi ja malaaria ägenemise ravi) ainult väga rangel näidustusel ja kui risk ravi lõpetamisel on suurem, kui võimalik risk lootele. Kuna profülaktiliste annuste kasutamisel ei täheldatud mingeid kõrvaltoimeid lootele, võib raseduse ajal hüdroksüklorokviini malaaria profülaktikaks kasutada.

Imetamine

Hüdroksüklorokviin eritub rinnapiima. Andmed rinnaga toidetava imiku kohta pikaajalise ravi korral on väga piiratud. Ravimi väljakirjutaja peab vastavalt näidustusele ja ravi kestusele hindama rinnaga toitmise ajal kasutamise potentsiaalset riski ja kasu.

Üks kord nädalas annustamise korral (nagu seda tehakse malaaria profülaktikaks) on hüdroksüklorokviini kogus imikul märkimisväärselt väiksem ning kumuleerumise ja toksilisuse risk oluliselt madalam. Malaaria profülaktikaks võib hüdroksüklorokviini imetamise ajal kasutada. Ehkki imetamist ravi ajal malaaria profülaktikaks ei peeta ohtlikuks, on rinnapiima erituv kogus ebapiisav, et anda imikule malaariavastast kaitset.

Fertiilsus

Andmed hüdroksüklorokviinsulfaadi toime kohta inimese viljakusele puuduvad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teatatud on peagi pärast ravi alustamist akommodatsioonihäiretest, mis võivad põhjustada nägemise ähmastumist ja patsiente tuleb selles osas seoses autojuhtimise ja masinatega töötamisega hoiatada. Lisaks võib ilmneda pearinglus (vt lõik 4.8). Kui see kõrvaltoime iseenesest ei möödu, laheneb see annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja järjestatud vastavalt esinemissagedusele. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$), *sage* ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), *aeg-ajalt* ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), *harv* ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), *väga harv* ($< 1/10\,000$), *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Luuüdi pärssimine		Aneemia, aplastiline aneemia, granulotsütoos, leukopeenia ja trombotsütopeenia,

					porfüüria ägenemine või halvenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia				Hüpoplükeemia (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired	Afekt-labiilsus	Närvilisus			Uimasus, suitsidaalne käitumine, psühhoos, depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, rahutus, segasus, luulud, mania ja unehäired
Närvisüsteemi häired			Krambid		Emotsionaalsed häired, peavalu, ekstrapüramidaalsed häired nt düstonia, düskineesia, treemor (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused			Retinopaatia pigmentatsiooni muutustega ja nägemisvälja kahjustustega ¹		Võrkkesta muutused võivad algul olla asümptomaatilised või avalduda skotoomina paratsentraalse, peritsentraalse ringi tüübiga, temporaalse skotoomina ja värvinägemise häiretena. Korneaalsed muutused, sh turse ja hägusus ² Nägemise ähmastumine akommodatsioonihäire tõttu ³
Kõrva ja labürindi kahjustused				Kuulmislangus (pöördumatu)	Peapööritus ja tinnitus
Südame häired			Kardio-müopaatia, mis võib põhjustada südamepuudulikkust ja on mõnel juhul letaalse lõppega. T-saki kõrvalekalded EKG-s.		Ülejuhtehäired (His'i kimbu blokaad/atrio-ventrikulaarne blokaad) (vt lõik 4.4). Biventrikulaarne hüpertroofia (vt lõik 4.4). QT-intervalli pikenemine patsientidel, kellel on riskifaktorid, mis võib põhjustada arütmiaid (<i>torsade de pointes</i> , ventrikulaarne tahhükardia) (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
Seedetrakti häired		Iiveldus, diarröa, kõhuvalu ⁴	Oksendamine ⁴		
Maksa ja sapiteede häired					Kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorseses näitajates, fulminantne maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve			Multiformne erüteem, valgustundlikkus, ekfoliatiivne dermatiit, Sweet'i sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) ja rasked nahakõrvaltoimed, k.a Stevensi-Johnsoni

					sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs, 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					Müopaatia ⁵ Neuromüopaatia, mille tagajärjel tekib progresseeruv nõrkus ja proksimaalsete lihasgruppide atroofia. Sellega seotult võidakse täheldada kergeid tundlikkushäireid, kõõlusreflekside pärssimist ja ebanormaalset närvijuhtivust.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					Urtikaaria, angioödeem ja bronhospasm.
Neerude ja kuseteede häired				Pikaajalise ravi korral struktuuaalselt sarnase klorokviin-fosfaadiga ilmnes pöörduv fosfolipidoos (suurenenud rakusisene fosfolipiidide kogunemine), sh neeru fosfolipidoos. Sellisel juhul võib neerukahjustus süveneda.	

¹Varases staadiumis on see ilmselt pöörduv pärast ravi katkestamist hüdroksüklorokviiniga. Kui protsessil lubatakse edasi areneda, võib häire progresseeruda ka pärast ravi lõpetamist.

²Muutused on sümptomiteta või võivad põhjustada rõngaste nägemist silmade ees (halod), nägemise ähmastumist või fotofoobiat. Need võivad olla mööduvad või taanduda pärast ravi katkestamist.

³See on annusest sõltuv ja pöörduv.

⁴Tavaliselt need sümptomid kaovad annuse vähendamisel või ravi katkestamisel.

⁵See võib olla küll pärast ravi lõpetamist pöörduv, kuid paranemine võib aega võtta mitu kuud.

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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla peavalu, nägemishäired, kardiovaskulaarne kollaps ja krampid, hüpokaleemia, südamerütmi- ning ülejuhte häired, sh QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*, ventrikulaarne tahhükardia ja ventrikulaarne fibrillatsioon, millele järgneb äkiline eluohtlik hingamise ja südameseiskus. Üleannustamine nõuab kohest arstiabi, kuna nimetatud sümptomid võivad tekkida peagi pärast üleannustamist.

Raske üleannustamise korral võivad tekkida laienenud QRS-kompleks, bradüarütmia, nodaalne rütm, QT-intervalli pikenemine, atrioventrikulaarne blokaad, ventrikulaarne tahhükardia, *torsades de pointes*, ventrikulaarne fibrillatsioon.

Meetmed

Tunni jooksul pärast sissevõtmist tuleb magu viivitamatult tühjendada, kas indutseerides 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.

Üleannustamise juhtudel peaks kaaluma diasepaami parenteraalset manustamist, kuna on andmeid, et see vähendab klorokiini kardiotoksilisust.

Vajadusel tuleb toetada hingamist ja kaaluda intubatsiooni või trahheostoomiat. Šokki tuleb ravida manustades vedelikke (vajadusel koos plasmamahu suurendajatega) koos tsentraalse venoosrõhu jälgimisega. Rasketel juhtudel tuleb kaaluda dopamiini manustamist.

Patsienti, kes elab üle ägeda faasi ja on asümptomaatiline, tuleb hoolikalt jälgida vähemalt 6 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: algloomade vastased ained, aminokinoliinid
ATC-kood: P01BA02

Malaariavastastel ainetel, nagu klorokviin ja hüdroksüklorokviin, on mitmeid farmakoloogilisi toimeid, mis võivad olla haaratud nende terapeutilistesse toimetesse reumaatiliste haiguste ravimisel, kuid kõigi nende roll ei ole teada. Nende hulka kuuluvad koostoime sulfüüdrüülrühmadega, ensüümi aktiivsuse moduleerimine (sh fosfolipaas, NADH-tsütokroom C reduktaas, koliinesteraas, proteaas ja hüdrolaas), DNA-ga seostumine, lüsoosoomide membraanide stabiliseerimine; prostaglandiini moodustamise pärssimine, polümorfonukleaarse raku kemotaksise inhibeerimine ja fagotsütoos; võimalik sekkumine interleukiin-1 produktsiooni monotsüütidest ja neutrofiilide superoksiidi vabastamise pärssimine. Intratsellulaarsete põiekestes kontsentratsioon ja pH tõus nendes põiekestes võivad olla algloomade vastase ja antireumaatilise aktiivsuse põhjuseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Hüdroksüklorokviin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti. Keskmine biosaadavus on ligikaudu 74%

Jaotumine

Jaotub laialdaselt organismis, kuhjub verelibledes ja teistes kudedes nagu maks, kopsud, neerud ja silmad. Plasmas leiduvast kogusest on ligikaudu 50% seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Osaliselt metaboliseerub maksas aktiivseteks etüleeritud metaboliitideks ja elimineeritakse peamiselt neerude kaudu (23...25% ulatuses muutumatul kujul), kuid ka sapi kaudu.

Eritumine

Eritumine on aeglane, lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 50 päeva (täisveres) ja 32 päeva (plasmas).

Hüdroksüklorokviin läbib platsentaarbarjääri ja eritub arvatavasti rinnapiima nagu klorokviingi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad täiendavad prekliinilised ohutusandmed, mis võiksid olla olulised ravimi väljakirjutajale ning mida ei ole juba käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte eelnevates lõikudes käsitletud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon (E1201)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Talk (E553b)

Makrogool

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfoolium blisterpakend. Pakendi suurused 20, 30, 50, 60, 90 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1005920

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.05.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2022