

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxiklorin 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Oxiklorin 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 mg:n tabletti sisältää 100 mg:aa hydroksiklorokiinisulfaattia.
Yksi 300 mg:n tabletti sisältää 300 mg:aa hydroksiklorokiinisulfaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.
100 mg tabletissa on 30 mg:aa laktoosimonohydraattia.
300 mg tabletissa on 90 mg:aa laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 100 mg tabletilla n. 7 mm ja 300 mg tabletilla n. 11 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

- Nivelreuma.
- Diskoidi ja systeeminen lupus erythematosus.
- Valoherkkyyshottumat.

Pediatriset potilaat:

- Lastenreuma (yhdistettynä muihin hoitoihin).
- Diskoidi ja systeeminen lupus erythematosus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidossa käytetään pienintä tehokasta annosta, yleensä 4–6 mg/kg/vrk. Ihannepainoa kohti laskettu vuorokausiannos ei saa ylittää 6,5 mg/kg. Oxiklorin otetaan mieluiten aterian yhteydessä.

Aikuiset:

Yleensä 200–400 mg/vrk, hoidon alussa voi antaa 400–600 mg/vrk 4–6 viikon ajan hoitovasteen saamisen nopeuttamiseksi, jolloin vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen antokertaan.

Pediatriset potilaat

Annos 5–6 mg/kg/vrk. Ihannepainoa kohti laskettu vuorokausiannos ei saa ylittää 6,5 mg/kg.

4.3 Vasta-aiheet

Porfyria.

Psoriaasi.

Retinopatia.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, 4-aminokinoliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroksiklorokiinin annosta on pienennettävä; annos on korkeintaan 75 mg/vrk kun kreatiniinipuhdistuma (C_{cr}) on 20–50 ml/min, 50 mg/vrk kun C_{cr} on 10–20 ml/min. Hydroksiklorokiinia ei pidä käyttää lainkaan, kun C_{cr} on alle 10 ml/min.

Hydroksiklorokiini kertyy maksaan ja maksatoksisuutta saattaa esiintyä. Maksa-arvojen satunnaista tarkistamista suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulisi noudattaa potilailla, joilla on todettu maksan vajaatoimintaa tai mikäli potilas saa muita maksan toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita tai jos potilas on alkoholisti.

Perusteellinen oftalmologinen tutkimus on syytä tehdä ennen hydroksiklorokiinihoidon aloittamista, vuosittain hoidon kestäessä ja mahdollisten näköhäiriöiden ilmaantuessa. Jos tutkimuksessa havaitaan retinopatian oireita, hoito on keskeytettävä.

Hydroksiklorokiinihoidon yhteydessä on yksittäistapauksissa raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5).

Annettaessa hydroksiklorokiinia glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutetta potevalle on noudatettava varovaisuutta hemolyyysivaaran vuoksi.

Verenkuvaa on syytä tarkistaa satunnaisesti hoidon aikana.

Sairauksien vaikeutumisen mahdollisuuden vuoksi hydroksiklorokiinihoitoa maanikoille ja epileptikoille on syytä välttää.

Varovaisuutta on noudatettava jos potilaalla on gastrointestinaalikanavan sairauksia, neurologisia sairauksia, verenkuvamuutoksia tai ihosairauksia.

Pikkulapset ovat erityisen herkkiä 4-aminokinolonien toksisille vaikutuksille (ks. kohta 4.9). Potilasta on varoitettava, että tabletit on pidettävä lasten ulottumattomissa.

Hydroksiklorokiinin on osoitettu aiheuttavan vaikeaa hypoglykemiaa sekä diabetespotilailla että potilailla, joilla ei ole verensokeria alentavaa lääkitystä. Vaikeaan hypoglykemiaan voi liittyä hengenvaarallinen tajunnan menetys. Potilaita on varoitettava hydroksiklorokiinihoitoon liittyvästä hypoglykemiaan riskistä ja kerrottava hypoglykemiaan viittaavista merkeistä ja oireista. Jos potilaalla ilmenee hoidon aikana hypoglykemiaan viittaavia oireita, verensokeri on mitattava ja hoito arvioitava tarvittaessa uudelleen. Hypoglykemiaan riski on huomioitava etenkin hoidettaessa diabeetikoita, joilla on verensokeria alentava lääkitys (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

Tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset hydroksiklorokiinin farmakokinetiikkaan

- Antasidit ja kaoliini vähentävät 4-aminokinoliinien imeytymistä. Antasidit suositellaan otettavaksi aikaisintaan 4 tuntia ennen tai jälkeen Oxiklorinin.
- Simetidiini saattaa estää hydroksiklorokiinin metaboliaa.

Hydroksiklorokiinin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

- Hydroksiklorokiini lisää plasman metotreksaattipitoisuutta, kombinaatiohoidossa metotreksaatin haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
- Hydroksiklorokiinin käyttö voi nostaa digoksiinin ja metoprololin pitoisuuksia plasmassa.
- Hydroksiklorokiini kuuluu 4-aminokiniolinien ryhmään. Tämän ryhmän lääkkeet voivat nostaa samanaikaisesti käytetyn siklosporiinin pitoisuutta.

Muut yhteisvaikutukset

- Hydroksiklorokiinin käytön yhteydessä on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.4). Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos hydroksiklorokiinia käytetään yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa, sillä additiivinen QT-aikaa pidentävä vaikutus voi johtaa hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus on tarkistettava ennen lääkkeen määräystä.
- Hydroksiklorokiini voi alentaa verensokeria ja siten tehostaa insuliinin ja suun kautta otettavien verensokeria alentavien lääkkeiden kuten esim. glibenklamidin vaikutusta (ks. kohta 4.4 ja 4.8).
- Kallan käyttö samanaikaisesti 4-aminokiniolinien kanssa saattaa lisätä ihoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaraa.
- Klorokiinin hermo-lihas salpaus voimistuu aminoglykosidien vaikutuksesta. Tämä riski on huomioitava myös hydroksiklorokiinia käytettäessä.
- Auringonvalo lisää 4-aminokiniinihoitoon liittyvän retinopatian vaaraa.
- Yhteiskäytössä karbamatsepiinin ja valproaatin teho voi heikentyä.
- Yhteiskäytössä sekä hydroksiklorokiinin että penisillamiinin (reumalääke) teho voi heikentyä.
- Hydroksiklorokiini saattaa heikentää neostigmiinin ja pyridostigmiinin tehoa.
- Rabiesrokotteiden aiheuttama immunoresponsio saattaa heikentyä yhteiskäytössä hydroksiklorokiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hydroksiklorokiini läpäisee istukan ja teratogeenisiä vaikutuksia on raportoitu hoidon aikana. Raskaana olevilla systeemistä lupus erythematosusta (SLE) sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa anomalioiden esiintyvyyden (n. 2 %) ei osoitettu liittyvän hydroksiklorokiiniin. SLE-potilailla hydroksiklorokiinihoidon keskeyttäminen raskauden aikana saattaa pahentaa tautia. Tästä johtuen hydroksiklorokiinin käyttöä nivelreuma ja SLE-potilailla on harkittava tapauskohtaisesti vaikka valmiste yleensä on kontraindisoitu raskauden aikana.

Imetys

Hydroksiklorokiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Oxiklorin on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydroksiklorokiinilla ei yleensä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Toisinaan ilmaantuvat keskushermostohaittavaikutukset ja huimaus sekä pitkäaikaishoidossa ilmaantuvat näköhaittavaikutukset voivat kuitenkin heikentää ajo- ja koneenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Hydroksiklorokiinin haittavaikutuskirjo on samankaltainen kuin klorokiinin. Retinopatian ja sarveiskalvon samentumien vaara on kuitenkin pienempi kuin klorokiinia käytettäessä.

Hydroksiklorokiinin pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa retinopatiaa. Se voi varhaisvaiheessa korjaantua, mutta on myöhemmin yleensä palautumaton. Vaurio voi aluksi olla oireeton, myöhemmin voi

ilmaantua näön sumenemista, värinäön heikentymistä sekä ajoittaisia tai pysyvämpiä näkökenttäpuutoksia. Retinopatian riski on vähäinen, kun vuorokausiannos on pienempi kuin 6,5 mg/kg ihannepainoa kohden laskettuna ja hoito kestää korkeintaan 10 vuotta. Retinopatia voi pahentua vielä hoidon keskeyttämisen jälkeen. Pitkäaikaishoidossa hydroksiklorokiinin sarveiskalvokertymiä ilmaantuu noin 10 %:lle hoidetuista. Ne ovat reversiibeileitä ja yleensä oireettomia. Hoidon alkuun voi liittyä akkommodaatiovaikeutta.

Pahoinvointi ja vatsakivut ovat melko tavallisia, ripulia voi ilmetä. Maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia voi vähentää ottamalla lääkkeen ruokailun yhteydessä.

Hydroksiklorokiinihoidon yhteydessä on yksittäistapauksissa raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa.

Haittavaikutuksien yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi, trombositopenia, neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		Porfyria	Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Ärtynisyys, mielialan vaihtelu		Ahdistuneisuus, masentuneisuus, sekavuus, psykoottiset oireet	Itsetuhoisen käyttäytyminen
Hermosto	Päänsärky, huimaus, väsymys		Neuromyopatia, kouristukset	Ekstrapyramidaali oireet kuten dystonia, dyskinesia ja vapina
Silmät	Akkommodaatiohäiriöt, näön sumeneminen/hämärtyminen, näkökenttäpuutos, sarveiskalvokertymä	Retinopatia, johon voi liittyä pigmenttimuutoksia ja näkökenttäpuutoksia	Epänormaali värinäkö	Makulopatia ja makuladegeneraatio (voivat olla pysyviä)
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kuulon heikkeneminen, hermostoperäiset kuulovauriot	
Sydän			Kardiomyopatia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Bronkospasmi
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, vatsakipu	Ripuli	Oksentelu	
Maksa ja sappi			Maksan toiminnan häiriöt, hepatiitti	Fulminantti maksan

				vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottumat, psoriaasi, kutina, limakalvojen ja ihon pigmentoituminen, hiusten vaaleneminen, kaljuuntuminen	Valoherkkyys, vitiligo, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, kesivä ihottuma, urtikaria,
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Myopatia, sensomotoriset häiriöt		Lihashheikkous

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoonon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksesta johtuvia kuolemia on kuvattu. 4-aminokinolonien yliannostus on vaarallista etenkin pikkulapsille. Jopa 1–2 gramman yliannostus on johtanut kuolemaan. Akuutin yliannostuksen tavallisia oireita ovat jopa minuuttien kuluessa ilmaantuva päänsärky, huimaus, tajunnan häiriöt, kouristukset, tinnitus, väsyneisyys, näköhäiriöt, pahoinvointi ja ripuli. Verenkierron ja hengityksen lama voi kehittyä nopeasti. QRS-kompleksin leventyminen, hitaat rytmihäiriöt, eteis-kammiokatkos, nodaalinen rytmi, kammiotakykardia, kammiövärinä ja asystole ovat mahdollisia. Vakavat rytmihäiriöt voivat kestää useita vuorokausia. Aivopaineen nousua, hypokalemiata, hypokalsemiata ja metabolista asidoosia on raportoitu. Kuolema seuraa usein 1–3 tunnissa.

Hoito

Lääkehiiltä on annettava nopeasti ja riittävästi (50–100 g). Tämä estää tehokkaasti hydroksiklorokiinin imeytymistä. Maha- ja suolenhuuhtelu voivat vähentää imeytymistä. Hemoperfuusio voi hieman nopeuttaa eliminaatiota, tehostetun diureesin teho on vähäinen, dialyysihoidolla ei voida nopeuttaa hydroksiklorokiinin poistumista. Diatsepaami (ad 2 mg/kg mg *i.v.*, hengityslaman vaara!) ja adrenaliini (200 nanog/kg/minuutti) lieventävät klorokiinin ja todennäköisesti myös hydroksiklorokiinin sydäntoksisuutta. Hypotensioon voidaan käyttää myös dopamiinia ja noradrenaliinia. Muuten hoito on oireenmukaista. On syytä varautua sydämen tahdistukseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminokiniiniyhdistykset, ATC-koodi: P01BA02.

Hydroksiklorokiini pienentää reumatekijän ja kiertävien immuunikompleksien määrää. Sen täsmällistä vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta se sitoutuu voimakkaasti DNA:han sekä vähentää interleukiini 1:n tuotantoa ja valkosolujen kemotaksista. Vapaiden radikaalien neutraloinnista, lyttisten entsyymien vapautumisen vähentymisestä, fosfolipaasi A2:n inhibitiosta ja imusolujen proliferaation ja vasta-aineentuoton estosta on viitteitä. Kliinisesti hydroksiklorokiini vähentää artriitin oireita ja hidastaa taudin etenemistä. Se on tehokas varsinkin nivelreuman varhaisvaiheessa ja nonerosiivisessa taudissa. Edullinen vaikutus ilmaantuu hitaasti, useiden kuukausien kuluessa. Hydroksiklorokiini myös vähentää sekä diskoidia että systeemistä lupusta sairastavien ja valoihottumaa potevien oireita.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroksiklorokiini imeytyy lähes täydellisesti suun kautta otettuna. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70–80 %. Hydroksiklorokiini saattaa metaboloitua polymorfisen CYP 2D6-entsyymin välityksellä; metaboliitit ovat desetyylihydroksiklorokiini, desetyyliklorokiini ja bisdesetyyliklorokiini. Hydroksiklorokiini jakaantuu elimistössä laajalle, mutta hitaasti. Se kertyy erityisesti silmän sädekehään ja suonikalvoon, jossain määrin myös pernaan, keuhkoihin, maksaan ja munuaisiin. Hydroksiklorokiini eliminoituu sekä maksan että munuaisten kautta. Sen puoliintumisaika on noin 40 vrk.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydroksiklorokiini ei lisää kasvainten vaaraa. Sen LD₅₀ on hiirelle 1,9 g/kg *p.o.* ja 45 mg/kg *i.v.*

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Talkki

Magnesiumstearaatti

Liivate

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

HDPE-tölkki ja HDPE-suljin, 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg tabletti: 7289
300 mg tabletti: 7290

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.1976
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.4.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.2.2016