

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heliopar 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 250 mg klorokiinifosfaattia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen. Valkoinen pyöreä, kupera ristijakourteinen, halkaisija noin 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Malarian hoito ja ennaltaehkäisy*
- Nivelreuma, LED
- Aurinkoihottuma
- Amebiaasi.

* Klorokiini sopii estolääkitykseksi vain alueille, joilla ei esiinny klorokiinille resistenttiä *P. falciparumia* (ks. Kansanterveyslaitoksen verkkosivut <http://www.ktl.fi>).

4.2 Annostus ja antotapa

Heliopar otetaan aterian yhteydessä.

Malariakohtauksen hoito

Alkuannos aikuisille 4 tablettia ja 6 tunnin kuluttua 2 tablettia, seuraavana päivänä 2 tablettia ja sitä seuraavana päivänä kaksi tablettia. Kolmen päivän hoito on yleensä riittävä. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa aina seitsemään päivään asti 2 tablettia/vrk.

Malarian ennaltaehkäisy

Aikuiset:

2 tablettia yhtenä annoksena kerran viikossa aina samana viikonpäivänä.

Lapset:

9-15-vuotiaat: 1½ tablettia kerran viikossa.

5-8-vuotiaat: 1 tabletti kerran viikossa.

1-4-vuotiaat: ½ tablettia kerran viikossa.

Yli 45 kg painaville lapsille voidaan antaa aikuisten annos.

Lääkitys aloitetaan viikko ennen malaria-alueelle saapumista. Samaa viikoittaista annosta käytetään alueella oleskelun ajan ja neljän viikon ajan alueelta paluun jälkeen.

Nivelreuma ja LED

Alkuannos 2 tablettia päivässä viikon ajan, jonka jälkeen 1 tabletti päivässä 2-3 kk:n ajan. Tämän jälkeen riittää yleensä 1 tabletti 2 kertaa viikossa. Lääkehoidon vaikutus on yleensä havaittavissa vasta useamman viikon kuluessa.

Aurinkoihottuma

Useimmissa tapauksissa riittää alussa 2 tablettia päivittäin korkeintaan viikon ajan, jonka jälkeen 1 tabletti kerran vuorokaudessa. Hoitoa on syytä jatkaa 3-4 viikkoa oireitten katoamisen jälkeenkin.

Amebiaasi

4 tablettia kahtena peräkkäisenä päivänä, sen jälkeen 2 tabl./vrk 2-3 viikon ajan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys 4-aminokinoliineille tai valmisteeseen jollekin aineosalle.
- Näkökenttämuutokset (malarian hoidossa arvioidaan haitta-hyötysuhde).
- Epilepsia.
- Aktiivi psoriaasi.

Ks. myös kohdat 4.4 ja 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Malarian lääkehoitoa ja ehkäisyä harkittaessa on syytä ottaa huomioon, että malariaa aiheuttavista *Plasmodium* -lajeista *P. falciparum* on monilla malaria-alueilla kehittynyt vastustuskykyiseksi klorokiiniä kohtaan. Malarian ehkäisyn keinoja harkittaessa ja valittaessa tulee selvittää malarian esiintyvyys matkustuskohteissa, malarialaisen lääkeherkkyystilanne ja malaria-alueella oleskelun pituus.

Klorokiiniä on syytä käyttää varoen potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus tai joilla on samanaikainen potentiaalisesti maksatoksinen lääkehoito. Varovaisuutta tulee noudattaa myös potilailla, joilla on hematologisia tai neurologisia sairauksia, koska tällöin klorokiinin haittavaikutusten esiintymismahdollisuus voi olla normaalia suurempi. Epilepsiapotilailla klorokiini saattaa lisätä kohtausten esiintymistiheyttä.

Koska pitkäaikaisen käytön yhteydessä voi esiintyä annoksen suuruudesta riippuvia sarveis- ja verkkokalvomuutoksia, näkökenttämuutosten ehkäisemiseksi pitkäaikaishoidossa olevien potilaiden säännölliset, perusteelliset silmätutkimukset ovat aiheellisia (joka 6. kuukausi).

Verenkuvan ajoittainen tarkastus on aiheellinen pitkäaikaishoidossa. Glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutosta potevia potilaita on seurattava klorokiinihoidon aikana mahdollisen hemolyyttisen anemian varalta.

Psoriasispotilailla voi yksittäistapauksissa esiintyä vaikeita ihoreaktioita. Porfyria saattaa myös pahentua klorokiinihoidon aikana.

Pikkulapset ovat erityisen herkkiä 4-aminokinoliineille. Potilaille on syytä korostaa annostusohjeiden tarkkaa noudattamista ja Heliopar-tablettien säilyttämistä ehdottomasti poissa lasten ulottuvilta.

Valmiste sisältää laktoosimonohydraattia 78,4 mg/tabletti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidien tai kaoliinin on todettu vähentävän oraalisen klorokiinin imeytymistä. Tämän vuoksi on suotavaa, että mahdollista antasidilääkitystä ja klorokiinia ei otettaisi yhtä aikaa vaan noin 4 tunnin välein. Klorokiinin on todettu imeytyvän paremmin, kun se otetaan ruokailun yhteydessä.

Samanaikaisen klorokiinin ja pyrimetamiini/sulfadoksiinin käytön antimalarialääkityksenä on raportoitu aiheuttaneen vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndroomaa. Klorokiinin ja meflokiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä kouristusriskiä. Samanaikainen käyttö proguaniilin kanssa saattaa lisätä proguaniilin aiheuttamien suun limakalvon haavaumien esiintyvyyttä.

Klorokiinin käyttö rytmihäiriölääkkeiden, kuten amiodaronin, kanssa voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä. Yhteiskäyttöä on siksi syytä välttää.

Simetidiiniä ja klorokiiniä on käytettävä varoen samanaikaisesti, koska simetidiini saattaa vähentää klorokiinin metaboliaa ja eliminointumista ja lisätä sen jakautumistilavuutta.

Klorokiini voi aiheuttaa siklosporiinipitoisuuden nousua, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Ampisilliinin imeytymisen on todettu olevan vähäisempää, kun sitä on käytetty samanaikaisesti klorokiinin kanssa. Klorokiinin on myös raportoitu estävän neostigmiinin ja pyridostigmiinin vaikutusta.

Klorokiini voi heikentää intradermaalisen rabiesdiplodisolurokotteen tehoa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikana saatu malariatartunta voi johtaa vaikeampaan taudinkuvaan kuin muulloin. Lisäksi malaria voi aiheuttaa keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen ja altistaa sikiön hapenpuutteelle. Matkustamista malaria-alueelle tulisi välttää raskauden aikana, mikäli mahdollista. Malarian estolääkityksen käyttö raskauden aikana on erityisen tärkeää.

Klorokiinilla ei ole todettu haitallisia vaikutuksia sikiöön, kun sitä on käytetty annostusohjeiden mukaisesti malarian ennaltaehkäisyyn.

Suuria annoksia käytettäessä mm. nivelreuman hoidossa klorokiinin on todettu läpäisseen istukan ja aiheuttaneen sikiövaurioita, mm. sokeutta ja sisäkorvavaurioita, joten näissä indikaatioissa klorokiinin käyttöä raskauden aikana ei pidetä suotavana.

Imetys

Klorokiini erittyy vähäisessä määrin rintamaitoon. Malarian estohoitoon käytettäessä määrä maidossa on niin vähäinen, että siitä ei ole haittaa imeväiselle. Pitkäaikaishoidossa ja korkeita klorokiiniannoksia käytettäessä (kuten reuman tai LEDin hoidossa) imettäminen ei ole suotavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klorokiini vaikuttaa ohimenevästi silmän mukautumiseen eri katseluetäisyyksiin, mikä voi hoidon alkuvaiheessa aiheuttaa näköhäiriöitä, jotka saattavat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Malarian ennaltaehkäisyssä suun kautta otettava klorokiini on yleensä hyvin siedetty. Klorokiinin

vakavat haittavaikutukset liittyvät yleensä pitkäaikaiseen hoitoon suurilla annoksilla. Kokonaisannos, hoidon kesto sekä käytetty vuorokausiannos näyttävät kaikki yhdessä vaikuttavan toksisten vaikutusten esiintyvyyteen.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleinen (>1/100), melko harvinainen (>1/1000, <1/100), harvinainen (<1/1000):

Veri ja imukudos	Harvinainen	Palautuva agranulosytoosi, trombosytopenia, neutropenia, aplastinen anemia*
Psykkiset haitat	Harvinainen	Psykoosi
Hermosto	Yleinen	Huimaus, päänsärky
	Melko harvinainen	Neuromyopatia
Silmät	Melko harvinainen	Palautuvat silmän mukautumisvaikeudet, näön hämärtyminen, verkkokalvomuutokset **
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Korvien soiminen
	Harvinainen	Kuulon heikkeneminen
Sydän	Harvinainen	Verenpaineen lasku, EKG-muutokset, kardiomyopatia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksatulehdus, poikkeavat maksan toiminta-arvot
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Kutina, ihon värimuutokset
	Harvinainen	Allergiset ihottumat, makulopapulaarinen ihottuma, valoherkkyysihottuma, urtikaria, ihon kuivuminen, hiusten lähtö tai värimuutokset

* Veri- ja luuydinmuutokset liittyvät pitkäaikaishoitoon.

** Pitkäaikaishoidossa suurilla annoksilla vakavimmat haittavaikutukset ovat silmän sarveis- ja verkkokalvomuutokset, joista jälkimmäiset saattavat olla palautumattomia. Palautuvaa silmän liikuttajalihaksen halvausta ja muita näköhäiriöitä ja annoksesta riippuvaa, hoidon lopettamisen jälkeen korjautuvaa klorokiinin kertymistä sarveiskalvoon saattaa esiintyä.

4.9 Yliannostus

Klorokiini imeytyy nopeasti ja liika-annos voi aiheuttaa kuoleman jo parissa tunnissa. Aikuisilla kuolemaan johtanut, kerralla otettu annos on ollut 3-6 g, lapsilla alle 1 g:n kerta-annos voi olla fataali.

Oireet: Yliannostuksen oireet etenevät usein hyvin nopeasti. Akuutin, suun kautta tapahtuneen yliannostuksen tärkeimpiä oireita ovat erilaiset sydämen rytmii- ja johtumishäiriöt sekä hypotonia. Muita oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, heikotus, näköhäiriöt, tajunnan häiriöt, kouristukset ja hengityspysähdys. Klorokiinimyrkytykseen liittyy usein myös vaikea hypokalemia.

Hoito: Potilaalle tulee suorittaa viipymättä mahahuuhtelu ja antaa lääkehiiltä, joka sitoo klorokiinia erittäin tehokkaasti. Muuten hoito on oireenmukaista. Tekohengitystä annetaan tarpeen mukaan, sydämen tahdistukseen on syytä varautua. Sydäntä deprimoivia antiarytmisiä lääkkeitä on syytä välttää. Adrenaliinia voidaan antaa infuusiona aloittaen 1-16 µg/kg/min aikuisille, 0,05-0,50 µg/kg/min lapsille. Tarvittaessa annosta voidaan lisätä, kunnes systolinen verenpaine saadaan normalisoitumaan (yli 100 mm Hg). Hengityksen, tarvittaessa mekaaninen, ylläpito sekä hypokalemian ja asidoosin korjaus ovat tärkeitä. Diatsepaamia voidaan antaa laskimonsisäisesti 5-10 mg. Hyvin suuria diatsepaamiannoksia on käytetty sydäntoksisuuden minimoimiseksi (aluksi 2 mg/kg

30 minuutin ajan, jonka jälkeen 1-2 mg/kg/vrk 2-4 päivän ajan). Koska klorokiini erittyy elimistöstä hyvin hitaasti, potilaan tilaa on syytä seurata usean päivän ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminokinoliinijohdokset, ATC-koodi: P01BA01.

Klorokiinifosfaatti kuuluu 4-aminokinoliineihin, joita käytetään mm. nivelreuman ja malarian hoidossa. 4-Aminokinoliinien vaikutus malariaan on melko epäspesifinen, sillä ne vaikuttavat sekä nisäkkään että malarian aiheuttajan, Plasmodium-suvun alkueläimen DNA:han, mutta kertyvät kuitenkin paremmin plasmodisoluuun. 4-Aminokinoliinit tuhoavat vain punasolukierrossa olevia parasiitteja ja jossain määrin myös sukusoluja. Klorokiinin päämetaboliitilla, desetyyliklorokiinilla, on myös tehoa klorokiiniherkkiä plasmideja vastaan.

Klorokiinilla on myös anti-inflammatorinen vaikutus. Se inhiboi entsyymiaktiiviteettia ja vaikuttaa moniin solufunktioihin happamissa rakenteissa, kuten lysosomeissa, endosomeissa ja Golgin kompleksissa. Seurauksena on inflammaation estyminen ja immunologisia muutoksia. Klorokiini stabiloi lysosomaalisia kalvoja ja vähentää täten entsyymien vapautumista kudoksiin. Heikkona emäksenä klorokiini vaikuttaa entsyymeihin, jotka ovat riippuvaisia happamasta ympäristöstä. Immuunisysteemin suppressioon vaikuttaa klorokiinin aiheuttama interleukiini-1:n tuotannon inhibitio.

5.2 Farmakokinetiikka

Klorokiinifosfaatin biologinen hyötysuhde on hyvä. Lääke imeytyy lähes täydellisesti ruoansulatuskanavassa. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-3 tunnin kuluessa oraalista annosta. Noin 55 % sitoutuu plasman proteiineihin. Klorokiinin jakautumistilavuus on suuri, se kumuloituu suurina pitoisuuksina eräisiin kudoksiin, kuten munuasiin, maksaan, keuhkoihin ja pernaan sekä sitoutuu voimakkaasti melaniinia sisältäviin soluihin, jollaisia on esim. silmän sarveiskalvossa ja ihossa. Klorokiini metaboloituu pääasiassa maksassa. Metaboloituminen ei aiheuta antimalariaivaikutuksen häviämistä, koska myös päämetaboliitilla, desetyyliklorokiinilla, on huomattava antimalariaivaikutus. Klorokiini eliminoituu hyvin hitaasti ja sitä saattaa löytyä elimistöstä vielä useita kuukausia ja jopa vuosia käytön lopettamisen jälkeen. Alkuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 2-6 vuorokautta, mutta terminaalinen puoliintumisaika on huomattavasti pidempi, 30-60 vrk. Suurin osa klorokiinista ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan 3-13 viikon kuluessa, noin puolet annoksesta muuttumattomana. Noin 10 % erittyy ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei uutta tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Maissitärkkelys

Tärkkelys, esigelatinoitu

Laktoosimonohydraatti
Liivate
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15-25 °C).

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

20 tablettia läpipainopakkaus
50 tablettia ja 100 tablettia polyeteenimuovitolkki

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

260

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.1964/2.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2004