

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pimaxiro 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg hydroxiklorokinsulfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Pimaxiro är vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, ca 9,5 mm i diameter, präglade med 200 på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna: Förebygga och behandla malaria. Behandling av reumatoid artrit, fotodermatit, diskoid och systemisk lupus erythematosus.

Pediatrisk population (≥ 6 år och ≥ 31 kg): Behandling av juvenil idiopatisk artrit (i kombination med andra behandlingar), diskoid och systemisk lupus erythematosus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Reumatoid artrit

Vuxna (inklusive äldre)

Initial dos: 400 mg (2 tabletter) dagligen, antingen som en engångsdos eller fördelat på två doser.

Behandlingen måste pågå under 6-8 veckor innan effekten bedöms. Med ett bra svar kan den dagliga dosen reduceras efter tre månader.

Underhållsdos: 200 mg (1 tablett) per dag och senare eventuellt 200 mg (1 tablett) varannan dag.

Malariaprofylax

Dosen ska administreras på samma veckodag varje vecka. Profylax ska påbörjas en vecka före ankomst till ett malariaområde och måste fortsätta under minst cirka fyra veckor efter avresa från området.

Vuxna: 400 mg (2 tabletter) en gång per vecka.

Behandling av malaria

Vuxna: Startdos på 800 mg (4 tabletter), följt av 400 mg (2 tabletter) efter 6 timmar och därefter 400 mg (2 tabletter) per dag i två dagar, dock i 3 dagar för personer som väger över 60 kg.

Systemisk och diskoid lupus erythematosus

Vuxna: Startdos 400-600 mg dagligen. Den maximala dosen ska inte överstiga 6,5 mg/kg kroppsvikt dagligen.

Underhållsdos: 200-400 mg dagligen som en engångsdos eller fördelat på två doser.

Pediatrik population: Minsta effektiva dos ska ges och dosen ska inte överskrida 6,5 mg/kg/dag baserat på ideal kroppsvikt. Tabletten på 200 mg är därför inte lämplig för barn med en ideal kroppsvikt under 31 kg (se avsnitt 4.3).

Fotodermatit

Vuxna: 400 mg (2 tabletter) dagligen, antingen som en engångsdos eller fördelat på två doser, är vanligtvis tillräckligt. Behandling ska endast ges under perioder med maximal ljusexponering.

Juvenil idiopatisk artrit

Pediatrik population: Minsta effektiva dos ska ges och dosen ska inte överskrida 6,5 mg/kg/dag baserat på ideal kroppsvikt. Tabletten på 200 mg är därför inte lämplig för barn med en ideal kroppsvikt under 31 kg.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 4-aminokinolinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Psoriasis.

Retinopati, makulopati. Synfältsförändringar, oavsett genes.

Neurogen hörselnedsättning.

4.4 Varningar och försiktighet

Nationella riktlinjer för att förebygga och behandla malaria ska följas.

Malaria: Hydroxiklorokin är inte effektivt mot klorokinresistenta stammar av *P. falciparum* och exoerytrocytära stadier av *P. vivax*, *P. ovale* och *P. malariae*. Hydroxiklorokin kan därför inte förebygga infektioner orsakade av dessa organismer när det ges profylaktiskt och inte heller förebygga återkommande infektioner orsakade av dessa organismer.

Barn: Små barn är särskilt känsliga för de toxiska effekterna av 4-aminokinoliner. Patienter ska således informeras om att Pimaxiro ska förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Ska skyddas från direkt solljus.

Kronisk kardiotoxicitet

Fall av kardiomyopati resulterande i hjärtsvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxiklorokin (se avsnitt 4.8 och 4.9). Övervakning av tecken och symtom på kardiomyopati rekommenderas och behandling med Pimaxiro ska avbrytas om kardiomyopati utvecklas. Kronisk toxicitet bör övervägas när retledningsrubbningar (grenblock/atRIOventrikulärt hjärtblock) samt biventrikulär hypertrofi diagnostiseras (se avsnitt 4.8).

Varning/försiktighet:

- hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Hos dessa patienter, såväl som hos patienter som tar läkemedel som kan påverka dessa funktioner, kan en dosminskning behövas. Fasta rekommendationer för en sådan dosminskning kan inte ges.
- hos patienter med svåra gastrointestinala sjukdomar.
- hos patienter med neurologiska sjukdomar.
- hos patienter med blodsjukdomar.
- hos patienter med överkänslighet mot kinin.

- hos patienter med retledningsrubbningar.
- hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.
- hos patienter med porfyri.

Hypoglykemi

Hydroxiklorokin har visat sig orsaka svår hypoglykemi, inklusive medvetandeförlust som kan vara livshotande, hos patienter som behandlas med och utan antidiabetiska läkemedel (se avsnitt 4.5 och 4.8). Patienter som behandlas med hydroxiklorokin ska varnas för risken för hypoglykemi och åtföljande kliniska tecken och symtom. Patienter som uppvisar kliniska symtom som tyder på hypoglykemi under behandling med hydroxiklorokin bör kontrolleras med avseende på blodglukosnivå och behandlingen bör utvärderas vid behov.

Bör inte användas tillsammans med guldpreparat eller fenylobutazon på grund av risken för läkemedelsinducerad dermatit.

Behandlingslängden bör inte överskrida 3 år såvida inte fördelarna av behandlingen överväger riskerna.

Förlängning av QT-intervall

Hydroxiklorokin kan potentiellt förlänga QT-intervallet hos patienter med specifika riskfaktorer. Hydroxiklorokin ska användas med försiktighet hos patienter med medfött eller dokumenterat, förvärvat långt QT-syndrom och/eller med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet såsom:

- hjärtsjukdom t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt
- proarytmiska tillstånd, t.ex. bradykardi (< 50 bpm)
- anamnes på kammararytmi
- obehandlad hypokalemi och/eller hypomagnesemi
- samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier.

QT-förlängningen kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Därför ska den rekommenderade dosen inte överskridas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Retinopati

Alla patienter ska genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning, inkluderande test av synskärpa, centralt synfält samt färgseende, innan behandlingsstart och därefter en gång per år under behandlingen.

Barn ska alltid undersökas av en oftalmolog. Patienter med synskärpa under 0,8 och patienter äldre än 65 år ska undersökas av en oftalmolog innan behandlingsstart.

I följande situationer ska regelbundna kontroller av ögat utföras (var 3-6 månad):

- daglig dos överstigande 6,5 mg/kg kroppsvikt räknat på idealvikten. Om dosen beräknas efter patientens faktiska vikt riskerar överviktiga att få en överdos.
- kumulativa doser över 200 g.
- patienter med njurinsufficiens.
- äldre.
- patienter med nedsatt syn.

Ökad risk för toxisk retinopati har rapporterats vid långtidsbehandling med hydroxiklorokin i kombination med tamoxifencitrat. Samtidig användning av hydroxiklorokin och läkemedel kända för att inducera retinal toxicitet, såsom tamoxifen, rekommenderas inte.

Om synstörningar uppträder (skärpa och färg) ska läkemedlet sättas ut och patienten ska noggrant observeras med avseende på eventuell försämring. Retinaförändringar (och synstörningar) kan försämrats även efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Retinal toxicitet är huvudsakligen dosrelaterad. Risken för skador på näthinnan är liten vid en daglig dos på upp till 6,5 mg/kg/kroppsvikt. Om den rekommenderade dagliga dosen överskrids, ökar risken för retinal toxicitet avsevärt. Vid retinopati ska behandlingen avslutas omedelbart.

Övrig övervakning vid långtidsbehandling

Regelbunden kontroll av patientens blodbild ska göras vid långtidsbehandling. Intervallet ska bestämmas vid patientens uppföljningsbesök. Behandlingen ska sättas ut i händelse av avvikelser (se avsnitt 4.8).

Patienter som står på långtidsbehandling ska genomgå undersökning av skelettmuskulaturfunktion och senreflexer vid varje besök. Behandlingen ska avbrytas om svaghet uppkommer (se avsnitt 4.8).

Självmondsbeteende och psykiska störningar

Självmondsbeteende och psykiska störningar har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med hydroxiklorokin (se avsnitt 4.8). Psykiska biverkningar uppträder oftast inom den första månaden efter behandlingsstart med hydroxiklorokin och har rapporterats även hos patienter utan tidigare historik med psykiska störningar. Patienterna bör rekommenderas att genast uppsöka läkare om de upplever psykiska symtom under behandlingen.

Extrapiramidala symtom

Extrapiramidala symtom kan förekomma vid användning av hydroxiklorokin (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Fall med allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrols (TEN), har rapporterats vid behandling med hydroxiklorokin. Patienter med svåra hudreaktioner kan kräva sjukhusvård eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och kan leda till död. Om tecken eller symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska hydroxiklorokin sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas.

Hepatotoxicitet

Allvarliga fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI), inklusive hepatocellulär skada, kolestatisk leverskada, akut hepatit, blandad hepatocellulär/kolestatisk leverskada samt fulminant leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med hydroxiklorokin.

Riskfaktorer kan inkludera befintlig leversjukdom eller predisponerande tillstånd, såsom brist på uroporfyrinogendekarboxylas eller samtidig behandling med hepatotoxiska läkemedel. Omedelbar klinisk utvärdering och mätning av leverfunktion bör göras hos patienter som rapporterar symtom som kan tyda på leverskada. För patienter med betydande avvikelser i leverfunktionen (se avsnitt 4.8) ska läkare bedöma nytta/risken med att fortsätta behandlingen.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B-virus har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxiklorokin i kombination med andra immunhämmande läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervall/med potential att inducera hjärtarytmi: Hydroxiklorokin ska användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, antipsykotika, vissa antibiotika (antibakteriella medel såsom fluorokinoloner, t.ex. moxifloxacin, makrolider, t.ex. azitromycin, antiretrovirala såsom sakvinavir, antipsykotika såsom flukonazol, antiparasitära läkemedel såsom pentamidin) p.g.a. ökad risk för ventrikulära arytmier (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9). Halofantrin ska inte administreras med hydroxiklorokin.

Eftersom hydroxiklorokin kan förstärka effekten av en hypoglykemisk behandling kan en dosminskning av insulin eller andra antidiabetiska läkemedel krävas (se avsnitt 4.4 "Hypoglykemi" och avsnitt 4.8).

Samtidig användning av hydroxiklorokin och antimalarialäkemedel kända för att sänka kramptröskeln (t.ex. meflokin) kan öka risken för kramper (se avsnitt 4.8).

Effekten av antiepileptiska läkemedel kan försämrats vid samtidig behandling med hydroxiklorokin.

Samtidig användning med läkemedel med okulotoxisk potential (se avsnitt 4.4 "Retinopati") eller hemotoxisk potential ska om möjligt undvikas, på grund av potentiell additiv effekt (se avsnitt 4.8).

Det finns en teoretisk risk för hämning av aktiviteten hos intracellulärt α -galaktosidas när hydroxiklorokin administreras samtidigt med agalsidas.

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels påverkan på hydroxiklorokin:

Antacida och kaolin

Samtidig administrering med magnesiuminnehållande antacida eller kaolin kan orsaka minskad absorption av klorokin. Hydroxiklorokin ska således administreras minst två timmar före eller efter antacida eller kaolin.

CYP-hämmare eller -inducerare

In vitro metaboliseras hydroxiklorokin i huvudsak via CYP2C8, CYP3A4 och CYP2D6, utan någon större inblandning av ett enskilt CYP. Samtidig användning av cimetidin, en CYP pan-hämmare, resulterade i en 2-faldig ökning av klorokinexponering. I avsaknad av interaktionsstudier *in vivo* med hydroxiklorokin rekommenderas försiktighet (t.ex. övervakning av biverkningar) när cimetidin eller starka hämmare av CYP2C8 och/eller CYP3A4 eller CYP2D6 (såsom gemfibrozil, klopido­grel, ritonavir, itra­konazol, klaritromycin, grapefruktjuice, fluoxetin, paroxetin, kinidin) administreras samtidigt.

Avsaknad av effekt av hydroxiklorokin rapporterades när rifampicin, en stark inducerare av CYP2C8 och CYP3A4 administrerades samtidigt. Försiktighet rekommenderas (t.ex. övervakning av effekt) när starka inducerare av CYP2C8 och/eller CYP3A4 (såsom rifampicin, johannesört, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) administreras samtidigt.

Hydroxiklorokins påverkan på andra läkemedel:

P-glykoproteinsubstrat

Hydroxiklorokin hämmar P-gp *in vitro* vid höga koncentrationer. Således finns det en potential för ökade koncentrationer av P-gp-substrat när hydroxiklorokin administreras samtidigt. Ökade halter av digoxin i serum har rapporterats när digoxin och hydroxiklorokin administrerades samtidigt. Försiktighet rekommenderas (t.ex. övervakning av biverkningar eller plasmakoncentrationer) när P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (såsom digoxin, dabigatran) administreras samtidigt.

CYP2D6-substrat

Hydroxiklorokin hämmar CYP2D6 *in vitro*. Hos patienter som fick hydroxiklorokin och en singeldos av metoprolol, ett CYP2D6-testsubstrat, ökade C_{max} och AUC för metoprolol 1,7 gånger, vilket indikerar att hydroxiklorokin är en mild hämmare av CYP2D6. Försiktighet rekommenderas (t.ex. övervakning av biverkningar eller plasmakoncentrationer) när CYP2D6-substrat med smalt terapeutiskt index (såsom flekainid, propafenon) administreras samtidigt.

CYP3A4-substrat

Hydroxiklorokin hämmar CYP3A4 *in vitro*. En ökning av plasmanivå av ciklosporin (ett CYP3A4- och P-gp-substrat) rapporterades när ciklosporin och hydroxiklorokin administrerades samtidigt. I avsaknad av interaktionsstudier *in vivo* med känsliga CYP3A4-substrat rekommenderas försiktighet

(t ex övervakning av biverkningar) när CYP3A4-substrat (såsom ciklosporin, statiner) administreras samtidigt med hydroxiklorokin.

Prazikvantel

I en interaktionsstudie med en engångsdos har klorokin rapporterats minska biotillgängligheten av prazikvantel. Det är inte känt om det finns en liknande effekt när hydroxiklorokin och prazikvantel administreras samtidigt. På grund av likheterna i struktur och farmakokinetiska parametrar mellan hydroxiklorokin och klorokin, kan en liknande effekt förväntas för hydroxiklorokin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från en populationsbaserad kohortstudie som inkluderade 2 045 hydroxiklorokinexponerade graviditeter tyder på en liten ökning av den relativa risken (RR) för medfödda missbildningar associerade med exponering för hydroxiklorokin under första trimestern (n=112 händelser). För en daglig dos på ≥ 400 mg var RR 1,33 (95% KI 1,08-1,65). För en daglig dos på < 400 mg var RR 0,95 (95% KI, 0,60-1,50).

Djurförsök med klorokin, en strukturellt närbesläktad substans till hydroxiklorokin, har visat reproduktionstoxicitet vid höga doser (se avsnitt 5.3). Hos människor passerar hydroxiklorokin placenta och koncentrationen i blodet hos fostret liknar koncentrationen i blodet hos modern.

Pimaxiro ska undvikas under graviditet, om inte läkaren bedömer att den möjliga individuella nyttan överväger eventuella risker. Om behandling med hydroxiklorokin är nödvändig under graviditet, ska den lägsta effektiva dosen användas.

Vid långvarig behandling under graviditet bör hydroxiklorokins säkerhetsprofil, särskilt risken för oftamologiska biverkningar, beaktas vid övervakningen av barnet.

Profylax och behandling av malaria

Efter utförd risk/nytta-analys kan hydroxiklorokin användas för profylax och behandling av malaria under alla stadier av graviditeten, eftersom själva malariainfektionen kan skada fostret.

Reumatoid artrit och systemisk lupus erythematosus

Hydroxiklorokin ska undvikas under graviditet förutom när de individuella fördelarna, enligt läkarens bedömning, överväger de potentiella riskerna. Om behandling med hydroxiklorokin är nödvändig under graviditet, ska den lägsta effektiva dosen användas. Vid långvarig behandling under graviditet ska hydroxiklorokins säkerhetsprofil, särskilt risken för oftalmologiska biverkningar, beaktas vid övervakning av barnet.

Amning

Hydroxiklorokin utsöndras i bröstmjolk (mindre än 2 % av den maternella dosen efter korrigering för kroppsvikt).

Amning är möjligt vid kurativ behandling av malaria. Även om hydroxiklorokin utsöndras i bröstmjolk är mängden otillräcklig för att ge spädbarnet något profylaktiskt skydd mot malaria. Separat kemoprofylax till spädbarnet krävs.

Säkerhetsdata är mycket begränsade avseende spädbarn som ammas under långvarig behandling med hydroxiklorokin. Läkaren ska utvärdera möjliga risker och fördelar av användning under amning, med avseende på indikation och behandlingslängd.

Fertilitet

Djurstudier visade en försämring av manlig fertilitet för klorokin (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om effekterna av hydroxiklorokin på fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pimaxiro har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av biverkningar (ackommodationsstörningar, dimsyn).
Om ovan nämnda biverkningar inte är av övergående natur, kan en tillfällig dosminskning krävas.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala biverkningar är de vanligaste biverkningarna och observeras hos 10-20 % av patienterna. Besvären går vanligtvis över spontant eller med dosminskning och kan i regel förebyggas genom de rekommenderade kontrollerna.

Biverkningarna är vanligen reversibla, men irreversibla biverkningar (t.ex. dövhet och synfältsdefekter) har setts.

Patienter med psoriasis verkar ha en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar.

Tabellen nedan visar frekvenserna för de biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktion. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organ-system	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymf-systemet						Benmärgsdepression, leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, anemi, aplastisk anemi.
Immun-systemet						Urtikaria, angioödem, bronkospasm.
Metabolism och nutrition		Anorexi				Hypoglykemi, Hydroxiklorokin kan förvärra porfyri.
Psyk-iatriska tillstånd		Affekt-labilitet	Nervositet			Självmo- rds- beteende, psykos, depression, hallucinationer, ångest, oro, förvirring, vanföreställningar, mani och sömnstörningar.
Centrala och perifera nerv-systemet		Huvud-värk	Yrsel			Kramper, extrapyramidala störningar såsom dystoni, dyskinesi, tremor (se avsnitt 4.4).

Ögon		Dimsyn på grund av ackommodationsstörningar, vilka är dosberoende och reversibla.	Retinopati med förändringar i pigmentering och synfältsdefekter. I ett tidigt stadium verkar det vara reversibelt vid utsättning. Om retinaförändringarna får fortsätta finns risk för försämring även efter avbruten behandling. Patienter med retinaförändringar kan initialt vara asymtomatiska eller kan ha skotomös syn med paracentrala, pericentrala ringtyper, temporala skotom och onormalt färgseende. Förändringar av kornea, inklusive ödem och opaciteter, kan vara asymtomatiska eller orsaka störningar såsom halo, dimsyn eller ljuskänslighet. De kan vara övergående eller reversibla vid behandlingsstopp.			Fall av makulopati och makuladegeneration har rapporterats och kan vara irreversibla.
Öron och balansorgan			Vertigo, tinnitus			Hörselnedsättning.
Hjärtat						QT intervallförlängning hos patienter med specifika riskfaktorer som kan leda till arytmier (torsades de pointes, ventrikulär takykardi) (se avsnitt 4.3). Kardiomyopati, vilken kan resultera i hjärtsvikt och i vissa fall ha dödlig utgång (se

						avsnitt 4.4 och 4.9). Kronisk toxicitet bör övervägas om patienten har påverkan på retledningssystemet (grenblock/AV-block) eller biventrikulär hypertrofi.
Magtarmkanalen	Illamående, magsmärta.	Diarré, kräkningar.				
Lever och gallvägar			Onormala leverfunktionstester.			Läkemedelsinducerad leverskada (DILI) inklusive hepatocellulär skada, kolestatisk leverskada, akut hepatit, blandad hepatocellulär/kolestatisk leverskada och fulminant leversvikt.
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda (förekommer hos ca 40 % av patienterna med lupus erythematosus).	Alopecia, pigmentförändringar i hud och slemhinnor, blekning av hår.			Bullösa utslag inklusive erythema multiforme, Sweets syndrom och allvarliga hudbiverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom), fotosensibilitet och exfoliativ dermatit. Akut generaliserat exantematös pustulos (AGEP), se avsnitt 4.4. AGEP måste särskiljas från psoriasis. Exacerbation av

						psoriasis kan inträffa hos patienter med psoriasis. Det kan vara associerat med feber och hyperleukocytos.
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Sensoriska-motoriska störningar.			Myopati eller neuromyopati som leder till progressiv svaghet och atrofi av proximala muskelgrupper. Myopati kan vara reversibel efter utsättande av hydroxiklorokin, men återhämtning kan ta flera månader. Försvagade senreflexer och onormal nervledning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxisk dos

Vuxna: Över 20 mg klorokin/kg kroppsvikt.

Barn: Över 10 mg klorokin/kg kroppsvikt.

Överdoser med 4-aminokinoliner är farligt, särskilt hos spädbarn. 1-2 g har haft dödlig utgång.

Symtom

Överdosis kan leda till chock med respiratorisk och cirkulatorisk kollaps. Symtomen kan inkludera huvudvärk, synrubbningar, kardiovaskulär kollaps, kramper, hypokalemi, rytm- och överledningsstörningar, inklusive QT-förlängning, torsades de pointes, kammartakykardi och kammarflimmer, breddökat QRS-komplex, bradyarytmier, nodal rytm, atrioventrikulärt block, följt av plötsligt och eventuellt dödligt andnings- och hjärtstillestånd. Omedelbar läkarvård krävs eftersom dessa symtom kan uppkomma kort efter överdoseringen.

Behandling

Magsäcken ska omedelbart tömmas, antingen genom kräkning eller magsköljning. Aktivt kol i en dos som är minst fem gånger den av överdosen kan hämma ytterligare absorption om det förs in i

magsäcken via slang, efter magsköljning. Om möjligt ska det administreras inom 30 minuter efter intag av överdosen.

Därutöver symtomatisk behandling. Parenteral administrering av diazepam ska övervägas eftersom det har visat sig kunna vända klorokins kardiotoxicitet. Andningsstöd och behandling mot chock ska sättas in vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Malariamedel, aminokinoliner, ATC-kod: P01BA02

Hydroxiklorokin är effektivt vid behandling och som profylax av malaria orsakad av *P. vivax* och *P. ovale* eller *P. malariae* och är en långsamt verkande antiinflammatorisk/antireumatisk substans. Hydroxiklorokin (en 4-aminokinolin) är ett antimalarialäkemedel som kombinerar snabb antiprototoisk effekt i blodet med en viss gametocid aktivitet.

Verkningsmekanism

Hydroxiklorokin har ett flertal farmakologiska egenskaper vilka tycks vara av betydelse för den terapeutiska effekten. Dessa inkluderar interaktion med sulfhydrylgrupper, modulering av enzymaktiviteter (omfattar fosfolipas, NADH-cytokrom C reduktas, kolinesteras, proteaser och hydrolaser), bindning till DNA, stabilisering av lysosomala membraner, hämning av prostaglandinbildning, kemotaxi och fagocytos i polymorfonukleära celler, möjlig interferens med monocyternas produktion av interleukin-1 och hämning av frisättning av neutrofil superoxid. Det är troligt att både effekten på malaria och reumatisk sjukdomsaktivitet är ett resultat av koncentrationen av läkemedlet så väl som ökat pH i de intracellulära sura vesiklarna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasma- och blodkoncentration efter cirka 3 till 4 timmar. Den genomsnittliga biotillgängligheten är 79 % (SD 12 %) efter oral administrering vid fasta. Föda påverkar inte den orala biotillgängligheten av hydroxiklorokin.

Distribution

Hydroxiklorokin har en stor distributionsvolym (5 500 liter utifrån bedömning av blodkoncentrationer, 44 000 liter utifrån bedömning av plasmakoncentrationer), på grund av omfattande vävnadsackumulering (som ögon, njurar, lever och lungor) och har visat sig ackumuleras i blodceller, med ett blod till plasma-förhållande på 7,2. Ungefär 50 % av hydroxiklorokin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Hydroxiklorokin metaboliseras i huvudsak till N-desetylhydroxiklorokin och två andra metaboliter gemensamma med klorokin, desetylchlorokin och bidesetylchlorokin. *In vitro* metaboliseras hydroxiklorokin i huvudsak via CYP2C8, CYP3A4 och CYP2D6 samt via FMO-1 och MAO-A, utan någon större inblandning av ett enskilt CYP eller enzym.

Eliminering

Hydroxiklorokin har en flerfasisk elimineringsprofil med en lång terminal halveringstid som uppgår till mellan 30 och 50 dagar. Cirka 20-25 % av hydroxiklorokindosen elimineras som oförändrat läkemedel i urinen. Efter upprepad oral administrering av 200 mg och 400 mg hydroxiklorokinsulfat en gång dagligen till vuxna patienter med lupus eller reumatoid artrit var den genomsnittliga steady-state-koncentrationen cirka 450-490 ng/ml respektive 870-970 ng/ml i blod.

Farmakokinetiken för hydroxiklorokin tycks vara linjär i det terapeutiska dosintervallet 200 till 500 mg/dag.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekt av hydroxiklorokin på andra läkemedel

In vitro har hydroxiklorokin ingen potential att hämma CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Hydroxiklorokin hämmar CYP2D6 och CYP3A4 *in vitro*. En interaktionsstudie har visat att hydroxiklorokin är en mild hämmare av CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

In vitro har hydroxiklorokin ingen signifikant potential att inducera CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4.

In vitro har hydroxiklorokin ingen signifikant potential att hämma de huvudsakliga transportörerna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OAT3. Hydroxiklorokin hämmade P-gp vid höga koncentrationer (se avsnitt 4.5). *In vitro* har hydroxiklorokin potential att hämma OCT1-, OCT2-, MATE1- och MATE2-K-transportörer.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion förväntas inte signifikant förändra farmakokinetiken för hydroxiklorokin hos patienter med nedsatt njurfunktion eftersom hydroxiklorokin huvudsakligen metaboliseras och endast 20-25 % av hydroxiklorokindosen elimineras som oförändrat läkemedel i urinen. Exponeringen av hydroxiklorokin kan öka med upp till 46 % hos patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för hydroxiklorokin har inte utvärderats i en specifik farmakokinetisk studie. Eftersom hydroxiklorokin huvudsakligen metaboliseras förväntas exponeringen för hydroxiklorokin öka hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre

De begränsade data som finns tillgängliga för äldre patienter med reumatoid artrit tyder på att exponeringen för hydroxiklorokin ligger kvar på samma nivå som observerats hos yngre patienter.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för hydroxiklorokin hos barn under 18 år har inte fastställts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Baserat på utförda studier har hydroxiklorokin inte visat sig vara gentoxiskt. Inga relevanta prekliniska karcinogenicitetsstudier för hydroxiklorokin är tillgängliga.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Det finns inga data på effekter av hydroxiklorokin på fertilitet.

En studie på hanrättor visade en minskning i testosteronnivåer, vikten på testiklarna, epididymis, sädesblåsor och prostata efter 30 dagars behandling med oralt administrerat klorokin, 5 mg/dag. I en annan studie på rättor minskade antalet födslar (fertility rate) efter 14 dagars intraperitoneal behandling med 10 mg/kg/dag klorokin.

Hydroxiklorokin passerar placenta. Det finns begränsade data på hydroxiklorokin och teratogenicitet. Peri- och postnatale utvecklingsstudier på djur är ofullständiga.

Klorokin är teratogent hos rättor efter administrering av doser mellan 250 och 1 500 mg/kg (som referens är dosen 250 mg/dag hos människa, vilket motsvarar en dos på 4 mg/kg), vilket visar en fosterdödlighet (foetal mortality rate) på 25 % och ögonmissbildningar hos 45 % av fostren vid 1 000 mg/kg. Ingen grupp utan teratogen effekt har beskrivits.

Studier med autoradiografi har visat att vid administrering i början eller slutet på graviditeten, ackumuleras klorokin i ögonen och öronen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse

Kalciumvätefosfatdihydrat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Polysorbat 80 (E433)

Torkad majsstärkelse

Talk (E553b)

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pimaxiro 200 mg tillhandahålls i genomskinliga blisterförpackningar av PVC/aluminium.

Förpackningsstorlekar: 100 och 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64785

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-10-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-14