

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Plaquenil 200 mg, filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller: Hydroxiklorokinsulfat 200 mg (motsvarande 155 mg hydroxiklorokinbas).

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 33,49 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, kupade, filmdragerade, märkta med HCQ på ena sidan och 200 på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av reumatoid artrit, systemisk och diskoid lupus erythematosus, polymorft ljuseksem.

Pediatrisk population

Behandling av juvenil idiopatisk artrit (i kombination med andra behandlingar), systemisk och diskoid lupus erythematosus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Reumatoid artrit:

Vuxna: Individuell dosering, initialt förslagsvis 400 mg/dag, dock maximalt 6 mg/kg/dag, räknat på idealvikten. Det kan dröja 4-12 veckor innan full terapeutisk verkan har uppnåtts. Under denna period kan eventuellt en kombinerad behandling med kortikosteroider eller icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) äga rum. Lägsta underhållsdos bör eftersträvas. Vid långtidsbehandling bör dosen ej överskrida 400 mg/dag (6 mg/kg/dag, räknat på idealvikten) motsvarande 120 g per år vid 10 månaders behandling och ett behandlingsuppehåll på 2 månader under sommaren. Eventuellt kan anpassning till lägre dosering ske med medicinfria dagar. Totaldosen bör noteras.

Lupus erythematosus:

Doseringen av Plaquenil beror på sjukdomens svårighetsgrad och patientens svar på behandlingen. En initialdos på 400-600 mg dagligen rekommenderas. Denna dosering fortsättes under flera veckor och reduceras därefter gradvis eller abrupt beroende på svaret.

Polymorft ljuseksem:

Behandlingen bör begränsas till perioder med maximal ljusexponering. Hos vuxna kan 400 mg dagligen vara tillräckligt.

Pediatrik population

Lägsta effektiva dos ska användas och bör inte överstiga 6.0 mg/kg/dygn, baserat på bedömd ideal kroppsvikt. Barn under 6 år eller under 35 kg bör inte behandlas med Plaquenil p.g.a. risken för oavsiktlig överdosering. Tabletten saknar brytskåra och är därför inte användbar för lägre kroppsvikt.

4.3 Kontraindikationer

Retinopati, synfältsförändringar oavsett genes, hörselnervskador samt känd överkänslighet mot 4-aminokinoliner. Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

Porfyri och psoriasis, då det föreligger stor risk för att dessa tillstånd förvärras.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med nerv- eller blodsjukdomar eller glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist samt hos patienter som är överkänsliga mot kinin eftersom hydroxiklorokin ger liknande biverkningar som kinin hos dessa patienter.

Hypoglykemi

Försiktighet bör även iaktas vid samtidig behandling med insulin eller andra antidiabetika (se avsnitt 4.5). Hydroxiklorokin har visat sig orsaka svår hypoglykemi innefattande medvetandeförlust som kan vara livshotande hos patienter som behandlas med och utan antidiabetiska läkemedel. 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.

Hudbiverkningar

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 nekrolys (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.

Påverkan på syn och hörsel

Då långtidsbehandling kan ge retinaförändringar och i sällsyntare fall möjligen även neurogena hörselskador, bör preparatet ej utan särskilda skäl ges till patienter med preexisterande syn- respektive hörselskador. Samtidig medicinering med andra substanser med melaninaffinitet bör undvikas.

Läkemedelsinducerad fosfolipidos

Fall av hydroxiklorokininducerad fosfolipidos har rapporterats vid användning av Plaquenil (se avsnitt 4.8). Läkemedelsinducerad fosfolipidos kan förekomma i olika organsystem såsom

hjärt-, njur- eller muskelsystem. Övervakning av toxicitet rekommenderas. Avbryt behandlingen om hjärt-, njur- eller muskeltoxicitet relaterad till läkemedelsinducerad fosfolipidos misstänks eller påvisas genom vävnadsbiopsi.

Patienter med lever- och njursjukdom samt benmärgsdepression

Försiktighet och eventuell dosreduktion bör övervägas hos patienter med leversjukdom (ackumulation i levern), njursjukdom (ökad risk för retinopati), patienter med läkemedel som man vet påverkar dessa organ samt patienter med benmärgsdepression.

Levertoxicitet

Allvarliga fall av läkemedelsinducerad leverskada, inklusive hepatocellulär skada, kolestatisk leverskada, akut hepatit, blandad hepatocellulär/kolestatisk leverskada och fulminant leversvikt (inklusive fatala fall) har rapporterats vid användning av Plaquenil.

Riskfaktorer kan inkludera befintlig leversjukdom eller predisponerade tillstånd såsom uroporfyrinogendekarboxylasbrist eller samtidig behandling med hepatotoxiska läkemedel.

Omedelbar klinisk utvärdering och mätning av leverfunktionstest bör utföras på 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 infektioner

Reaktivering av hepatit-B-virus, varicella zoster-virus och tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxiklorokin i kombination med andra immunsuppressiva medel.

Retinopati

Innan långtidsbehandling påbörjas skall en noggrann ögonundersökning genomföras inkluderande synskärpa på långt och nära håll samt färgsinne. Därefter skall kontrollerna ske minst en gång årligen.

Retinal toxicitet är huvudsakligen dosrelaterad. Risken för skador på näthinnan är liten vid en daglig dos på högst 6,5 mg/kg/kroppsvikt. Om den rekommenderade dosen överskrids, så ökar risken för retinal toxicitet avsevärt.

I följande fall ska kontroller ske oftare och anpassas till varje patient:

- en daglig dos överstigande 6,5 mg/kg kroppsvikt räknat på idealvikten. Om man beräknar dosen efter patientens faktiska vikt riskerar överviktiga att få en överdos.
- patienter med njurinsufficiens
- kumulativ dos överstigande 200 g
- äldre patienter
- nedsatt synskärpa

Om synskärpan understiger 0,8 (med eventuella glasögon) eller patienten är äldre än 65 år, bör undersökningen göras av ögonläkare innan behandling insätts.

Behandlingen skall genast avbrytas om synrubbningar uppträder, och patienten följas upp noggrant med avseende på eventuell försämring. Retinaförändringar (och synfältsrubbningar) kan försämrars även efter att terapin upphört. (Se avsnitt 4.8.)
Samtidig användning av hydroxiklorokin och läkemedel kända för att inducera retinal toxicitet, såsom tamoxifen, rekommenderas ej.

Kontroller vid långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling bör patientens blodbild kontrolleras regelbundet och Plaquenil-behandlingen utsättas, om avvikelser från det normala uppkommer.

Vid långtidsbehandling bör patientens skelettmuskulatur och senreflexer undersökas regelbundet. Plaquenilbehandlingen bör avbrytas om svaghet i muskulatur eller reflexer uppkommer.

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.

Pediatrisk population

Barn under 6 år eller 35 kg bör inte behandlas med Plaquenil p.g.a. risken för oavsiktlig överdosering. Tabletten saknar brytskåra och är därför inte användbar för lägre kroppsvikt. Överdosering med 4-aminokinoliner är farligt, i synnerhet hos barn som är särskilt känsliga för denna grupp av läkemedel, se avsnitt 4.9. Patienterna bör därför uppmanas att förvara Plaquenil oåtkomligt för barn.

Förlängning av QT-intervall

Hydroxiklorokin kan förlänga QT-intervallet hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervall. 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 per minut)
 - anamnes på kammararytmi
 - obehandlad hypokalemi och/eller hypomagnesemi
 - samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), 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).

Om tecken på hjärtarytmi uppträder under behandling med hydroxiklorokin, ska behandlingen avbrytas och ett EKG tas.

Kardiomyopati

Fall av kardiomyopati resulterande i hjärtsvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med Plaquenil (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Klinisk monitorering av tecken och symtom på kardiomyopati rekommenderas och Plaquenilbehandlingen ska avbrytas om kardiomyopati utvecklas.

Kronisk toxicitet bör övervägas när retledningsrubbningar (grenblock/atrioventrikulärt hjärtblock) samt biventrikulär hypertrofi diagnostiseras (se avsnitt 4.8).

Extrapiramidala symtom kan förekomma vid användning av Plaquenil (se även avsnitt 4.8 Biverkningar).

Försämring av myastenia gravis

Försämring av symtom på myastenia gravis (allmän svaghet inklusive andfåddhet, dysfagi, diplopi, ptos etc.) har rapporterats hos myastena patienter som behandlats med hydroxiklorokin. Avbryt behandling med Plaquenil om symtom relaterade till myastenia gravis misstänks förvärrats.

Hjälpämnen

Tabletten innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet / 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 antiinfektiva medel (antibakteriella medel såsom fluorokinoloner, t.ex. moxifloxacin, makrolider t.ex. azitromycin, antiretrovirala medel som saquinavir, antifungala medel som 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.

Makrolidantibiotika

Klorokin och hydroxiklorokin ska användas med försiktighet hos patienter som får dessa läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet på grund av risken att inducera allvarliga kardiovaskulära biverkningar (inklusive QT förlängning, hjärtarytmier och Torsade de Pointes) och för att öka risken för kardiovaskulär mortalitet.

En lätt sänkning av blodglukoshalten sker hos patienter som behandlas med hydroxiklorokin, speciellt vid samtidig behandling med antidiabetika. En dossänkning av insulin eller andra antidiabetika kan vara nödvändig hos dessa patienter.

Hydroxiklorokin kan sänka kramptröskeln. Samtidig administrering av hydroxiklorokin med andra antimalariapreparat kända för att sänka kramptröskel (t.ex. meflokin) kan öka risken för kramper.

Dessutom kan effektiviteten hos antiepileptiska läkemedel försämrats om samtidig administrering sker med hydroxiklorokin.

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

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels påverkan på Plaquenil:

Antacida och kaolin

Samtidig administrering med magnesiuminnehållande antacida eller kaolin kan resultera i minskad absorption av klorokin. Hydroxiklorokin ska därför administreras med minst två timmars mellanrum från antacida eller kaolin.

CYP-hämmare eller inducerare

In vitro metaboliseras hydroxiklorokin huvudsakligen av 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 klorokinexponeringen. I avsaknad av *in vivo* interaktionsstudier med hydroxiklorokin rekommenderas försiktighet (t.ex. övervakning av biverkningar) när cimetidin eller starka hämmare av CYP2C8 och/eller CYP3A4 eller CYP2D6 (såsom gemfibrozil, klopido-rel, ritonavir, itraconazol, klaritromycin, grapefruktjuice, fluoxetin, paroxetin, kinidin) ges samtidigt.

Hydroxiklorokin rapporterades ha bristande effekt 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

Hydroxiklorokins hämmar P-gp *in vitro* vid höga koncentrationer. Därför finns det en potential för ökade koncentrationer av P-gp-substrat när hydroxiklorokin administreras samtidigt.

Samtidig behandling med hydroxiklorokin och digoxin har rapporterats öka koncentrationen av digoxin i serum. 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. Per extrapolering, 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

Fertilitet

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

Graviditet:

Data från en populationsbaserad kohortstudie som inkluderade 2045 exponerade graviditeter med hydroxiklorokin 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). I djurförsök har klorokin, en strukturellt närbesläktad substans, i höga doser orsakat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Hos människor passerar hydroxiklorokin placenta och koncentrationerna i blodet hos fostret liknar de hos modern.

Plaquenil 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 graviditeten bör hydroxiklorokins säkerhetsprofil, särskilt oftamologiska biverkningar, beaktas vid övervakningen av barnet.

Amning:

Hydroxiklorokin passerar över i modersmjölk (mindre än 2 % av moderns intagna dos efter kroppsviktsskorrigering). Tillgängliga säkerhetsdata för spädbarn vid långvarig behandling med hydroxiklorokin är mycket begränsade läkaren ska utvärdera möjliga risker och fördelar vid användningen under amning, med avseende på indikation och behandlingstid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör upplysas om riskerna med att hydroxiklorokin kan påverka ögats ackommodationsförmåga och orsaka dimsyn.

Om detta inte är av övergående karaktär, kan en tillfällig dossänkning vara aktuell.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala besvär är den vanligaste biverkningen (10-20%). Besvären är vanligen lätta till måttliga och kan försvinna spontant eller vid dosminskning. Biverkningarna kan i regel förebyggas genom rekommenderade kontroller.

Reaktionerna har rangordnats under rubrikerna för organsystemen och efter CIOMS frekvens 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).

Allmänna symtom

Vanliga: Trötthet, huvudvärk, yrsel.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Benmärgsdepression, anemi, aplastisk anemi, agranulocytos, minskning av antalet vita blodkroppar, trombocytopeni.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Urtikaria, angioödem, bronkospasm.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Anorexi

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi

Hydroxiklorokin kan förvärra porfyri. Fosfolipidos.*

Psykiska störningar

Vanliga: Affektlabilitet

Mindre vanliga: Nervositet

Ingen känd frekvens: Självmordsbeteende, psykos, depression, hallucinationer, ångest, oro, förvirring, vanföreställningar, mani och sömnstörningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: epilepsi.

Ingen känd frekvens: Kramper har rapporterats med denna klass av läkemedel.

Extrapyramidala symtom såsom dystoni, dyskinesi, tremor (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Ögon

Vanliga: Dimsyn på grund av ackommodationsstörningar, vilka är dosberoende och reversibla. Ackommodationsstörningar är oftast lindriga och försvinner alltid inom några få dagar efter utsättande.

Mindre vanliga: Retinopati med förändringar i pigmentering och synfältsdefekter. Dessa förändringar har konstaterats efter långtidsbehandling. Ett första tecken är ökade pigmenteringar centralt i makula. Om terapin omedelbart avbryts på detta stadium är förändringarna nästan alltid reversibla, men om terapin får fortsätta finns det risk för försämring även efter behandlingens avbrytande. På ett senare stadium uppträder centrala synfältsdefekter. Dessa förändringar är sällan reversibla.

Patienter med retinaförändringar kan initialt vara asymtomatiska eller kan ha skotomös syn med paracentrala, pericentrala ringtyper, temporala skotom och onormalt färgseende.

Sällsynta: Onormalt färgseende. Reversibel pares av ögats rörelsemuskulatur.

Ingen känd frekvens: Fall av makulopati och makuladegeneration har rapporterats och kan vara irreversibla.

Substansinlagring i kornea kan ge upphov till halo kring ljuskällor, ljuskänslighet.

Substansinlagring i kornea, asymtomatisk korneaopacitet och ödem utgör vanligen ej skäl till terapiavbrott och försvinner vid ett uppehåll i behandlingen. OBS! Dessa korneaförändringar har inget samband med retinaförändringen.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Tinnitus, yrsel

Sällsynta: Neurogena hörselskador efter långtidsbehandling.

Ingen känd frekvens: Hörselnedsättning

Hjärtat

Ingen känd frekvens: QT-intervallförlängning hos patienter med specifika riskfaktorer, som kan leda till arytm (torsades de pointes, ventrikulär takykardi) (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Kardiomyopati, vilken kan resultera i hjärtsvikt och i vissa fall dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Kronisk förgiftning bör övervägas om patienten har påverkan på retledningssystemet (grenblock/AV-block) eller biventrikulär hypertrofi. Tillståndet kan vara reversibelt om läkemedlet sätts ut.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, uppkördhet, magkramper, magsmärtor.

Vanliga: Diarré, kräkningar.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Onormala leverfunktionstester.

Sällsynta: Leverpåverkan

Ingen känd frekvens: Läkemedelsinducerad leverskada inklusive hepatocellulär skada, kolestatisk leverskada, akut hepatit, blandad hepatocellulär/kolestatisk leverskada och fulminant leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hudutslag, klåda (förekommer hos ca 40% av patienter med LE)

Mindre vanliga: Allergiska utslag, pigmentförändringar i hud och slemhinnor. Reversibel avblekning, grånad respektive avfall av hår.

Ingen känd frekvens: Blåsor inkluderande 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) måste särskiljas från psoriasis, dock kan hydroxiklorokin utlösa anfall av psoriasis. Det kan vara associerat med feber och hyperleukocytos. Utgången är oftast gynnsam efter utsättande av preparatet.

Patienter med psoriasis förefaller vara mera mottagliga för svåra hudreaktioner.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: sensorisk-motorisk störning

Ingen känd frekvens: Fall av skelettmuskelmyopati eller neuromyopati som lett till svaghet och atrofi av proximala muskelgrupper. Myopati kan vara reversibel om behandlingen avbryts, men återhämtningen kan ta flera månader. Måttliga sensoriska förändringar, försvagade senreflexer och onormal nervledning.

* Fall av hydroxiklorokininducerad fosfolipidos har rapporterats. Läkemedelsinducerad fosfolipidos kan förekomma i olika organsystem såsom hjärt-, njur- eller muskeltoxicitet. (se avsnitt 4.4)

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Överdoser med 4-aminokinoliner är farligt, särskilt hos spädbarn, så lite som 1-2 g har haft dödlig utgång. 1 g till 3-åring och 11 g till 16-åring gav letal intoxikation.

Symtom: Symtomen kommer snabbt (inom minuter – ett par timmar). Huvudrisk är hjärt- och CNS-effekter. I lindrigare fall huvudvärk, yrsel, synrubbingar, tinnitus, excitation, periorala parestesier, illamående, kräkningar. Vid allvarlig förgiftning tillkommer somnolens, koma, kramper (som även kan debutera sent), andningsdepression, apné breddökade QRS-komplex, bradyarytmier, nodal rytm, QT-förlängning, AV-block, ventrikeltakykardi, ”torsade de pointes”, ventrikelflimmer, blodtrycksfall, hjärtsvikt, asystoli. Detta kan åtföljas av andnings- och hjärtstillestånd. Eftersom dessa effekter kan uppträda kort tid efter överdosen fordras omedelbara medicinska åtgärder. Allvarliga arytmier kan kvarstå i flera dygn. Hjärnödem. Svår hypokalemi, hypokalcemi, metabolisk acidosis. Hypoglykemi. I svåra fall efter hand allvarlig lungpåverkan.

Behandling: Ventrikeltömning och kol omgående, helst ges kol allra först, en andra dos kol ges då efter ventrikeltömningen. Vuxna som intagit ≥ 4 g klorokinbas (motsvarande 6,4 g klorokinofosfat) och ankommer tidigt eller som redan uppvisar hjärttoxiska symtom rekommenderas infusion av diazepam i hög dos, adrenalin i infusion samt kontrollerad andning. Vid blodtrycksfall, hjärtsvikt, vätska intravenöst (observera dock risken för hjärnödem), dopamin alternativt noradrenalin, adrenalin eller dobutamin. Snabbinfusion av natriumjoner och alkaliskt pH i blod (förslagsvis bikarbonattillförsel) vid breddökade QRS-komplex. Acidoskorrektion, försiktig korrektion av hypokalemi. Vid ”torsade de pointes” magnesiumsulfat, isoprenalininfusion, eventuellt pacemaker. Vid terapiresistent cirkulationssvikt kan även glukagon eller amrinon provas. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Vid kramper diazepam 5-10 (-20) mg intravenöst (barn 0,1-0,2 mg/kg). Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Malariamedel

ATC-kod: P01BA02

Plaquenil är verksamt vid behandling av kollagensjukdomar.

Verkningsmekanismen är inte fullständigt utredd.

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 reductas, kolinesteras, proteas och hydrolas), bindning till DNA, stabilisering av lysosomala membraner, hämning av prostaglandinbildning, interferens med monocyternas produktion av interleukin-1 produktion och ökning av pH i intracellulära sura vesikler.

Hydroxiklorokin tolereras i allmänhet väl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Hydroxiklorokin har en stor distributionsvolym (5500 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 blodkroppar, med ett blod till plasma förhållande på 7,2. Ungefär 50% av hydroxiklorokin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

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

Eliminering

Hydroxychloroquine har en flerfasisk eliminationsprofil med en lång terminal halveringstid mellan 30 till 50 dagar. Cirka 20-25% av hydroxiklorokin elimineras som oförändrat produkt i urin. Efter kroniskt 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 omkring 450 - 490 ng/ml respektive 870 - 970 ng/ml vardera i blod.

Farmakokinetiken för hydroxiklorokin verkar vara linjär i det terapeutiska dosintervallet 200 mg – 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 hämmade hydroxiklorokin inte signifikant 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 hos yngre patienter.

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hydroxiklorokin har, baserat på de genomförda studierna, ej visat sig vara genotoxiskt. Det finns inga relevanta prekliniska karcinogenicitet-studier på hydroxiklorokin tillgängliga.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, povidon, majsstärkelse, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol och titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC och aluminium

Förpackningsstorlek: 100 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6339

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1961-04-12/2010-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-28