1. LEGEMIDLETS NAVN

Plaquenil 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hydroksyklorokinsulfat 200 mg tilsvarende hydroksyklorokin 155 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat 35,25 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Bikonveks, hvit, filmdrasjert med Ø 9,5 mm. Tabletten er merket "HCQ" på den ene siden og "200" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:
Malaria, terapi og profylakse. Reumatoid artritt. Lupus erythematosus. Sjøgrens syndrom. Lysdermatoser.

Pediatrisk populasjon:
Barn over 31 kg (se pkt. 4.2 og 4.4).
Malaria, terapi og profylakse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tablettene tas til måltid. Bør ikke tygges.

Malaria:

Profylakse mot malaria:
Behandlingen starter en uke før avreise, fortsetter under oppholdet og avsluttes 6-8 uker etter hjemkomsten. Dosen tas en gang i uken på samme ukedag. Ved besøk i sterkt endemiske områder tas dosen 2 ganger ukentlig.
Voksne: 2 tabletter ukentlig.
Pediatrisk populasjon: 6,5 mg/kg ukentlig. Minste effektive dose bør benyttes og bør ikke overstige 6,5 mg/kg/dag basert på ideell kroppsvekt. Den eksisterende 200 mg tabletten bør ikke gis til barn under 6 år eller til barn på under 31 kg fordi de ikke er tilpasset til bruk hos barn med en ideell (mager) kroppsvekt på mindre enn 31 kg (se pkt. 4.4).

Terapeutisk behandling av malaria:
Voksne: 4 tabletter straks, 2 tabletter etter 6 timer, deretter 2 tabletter daglig i 2 dager.

Pediatrisk populasjon: 13 mg/kg straks, 6,5 mg/kg etter 6 timer, deretter 6,5 mg/kg daglig i 2 dager. Den eksisterende 200 mg tabletten bør ikke gis til barn under 6 år eller til barn på under 31 kg fordi de ikke er tilpasset til bruk hos barn med en ideell (mager) kroppsvekt på mindre enn 31 kg (se pkt. 4.4).

Reumatoid artritt:
Voksne: Initialt 2-3 tabletter daglig i 1-3 måneder avhengig av respons, deretter 1-2 tabletter daglig.
Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved denne indikasjonen

Systemisk lupus erythematosus:
Voksne: 2-4 tabletter daglig i noen uker til måneder avhengig av respons. Deretter 1-2 tabletter daglig.
Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved denne indikasjonen

Diskoid lupus erythematosus:
Voksne: Forsøksvis som ved reumatoid artritt.
Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved denne indikasjonen

Sjøgrens syndrom:
Voksne: 2-4 tabletter daglig i noen uker til måneder avhengig av respons. Deretter 1-2 tabletter daglig.
Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved denne indikasjonen

Lysdermatoser:
Voksne: Forsøksvis som ved reumatoid artritt.
Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved denne indikasjonen

Administrasjonsmåte
Tablettene tas til måltid. Bør ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Psoriasis. Nedsatt syn og hørsel. Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8). Overfølsomhet for kinin og 4-aminokinolin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Retinopati
Før langtidsbehandling startes bør pasienten gjennomgå øyekontroll for synsskarphet, det sentrale synsfeltet, fargesyn og fundusundersøkelse ved oftalmoskopi. Pasienten bør senere kontrolleres minst 2 ganger i året.
Risiko for retinopati er doseavhengig. Risikoen for retinaskade er liten ved daglige doser opp til 6,5 mg/kg kroppsvekt. Doseøkning utover anbefalt døgndose gir en markert økning i risikoen for retinatoksisitet.

Øyekontroll bør foretas oftere og bør tilpasses pasienten ved følgende situasjoner:

- dersom daglig dose overstiger 6,5 mg/kg ideell (mager) kroppsvekt.

  Bruk av reell kroppsvekt som utgangspunkt for dosering kan resultere i overdosering hos overvektige.
- etter en total dose på 200-300 gram
- ved nyresvikt
- hos eldre.

Et opphold i behandlingen på 2-3 måneder pr. år fortrinnsvis i den varme årstiden, synes å nedsette komplikasjonsrisikoen. Pasienten bør advares mot direkte sollys og samtidig behandling med andre substanser med melaninaffinitet bør unngås. Ved minste tegn på retinaskade eller andre synsforstyrrelser (synsskarphet, fargesyn) må behandlingen seponeres umiddelbart og pasienten bør følges nøye med tanke på mulig forverring. Forandringer i retina kan forverres også etter seponert behandling (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av hydroksyklorokin og legemidler kjent for å indusere retinatoksisitet, som tamoksifen, er ikke anbefalt.

Kronisk hjertetoksisitet
Tilfeller av kardiomyopati som resulterte i hjertesvikt, i enkelte tilfeller med fatalt utfall, er rapportert hos pasienter behandlet med Plaquenil (se pkt. 4.8 og 4.9). Klinisk monitorering for tegn og symptomer på kardiomyopati er anbefalt, og Plaquenil bør seponeres dersom kardiomyopati utvikles. Kronisk toksisitet bør mistenkes hvis ledningsforstyrrelser (grenblokk / atrioventrikulærblokk) så vel som biventrikulær hypertrofi oppdages (se pkt. 4.9). Seponering kan føre til bedring.

Hypoglykemi
Hydroksyklorokin kan forårsake alvorlig hypoglykemi inkludert tap av bevissthet som kan være livstruende hos pasienter uavhengig av om de behandles med antidiabetiske legemidler eller ei. Pasienter som behandles med hydroksyklorokin bør advares om risikoen for hypoglykemi og informeres om kliniske tegn og symptomer. Pasienter som viser slike kliniske symptomer under behandling med hydroksyklorokin bør få blodsukkernivået sjekket, og det bør foretas en gjennomgang av behandlingen om nødvendig.

Suicidal atferd og psykiatriske lidelser
Det er rapportert om suicidal atferd og psykiatriske lidelser hos noen pasienter behandlet med hydroksyklorokin (se pkt. 4.8). Psykiatriske bivirkninger oppstår vanligvis i løpet av den første måneden etter behandlingsstart med hydroksyklorokin og har blitt rapportert også hos pasienter uten tidligere psykiatriske lidelser. Pasienter bør rådes til å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis de opplever psykiatriske symptomer under behandling.

Ekstrapyrimidale lidelser
Ekstrapyramidale lidelser kan oppstå ved bruk av Plaquenil.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)
Tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har blitt rapportert ved behandling med hydroksyklorokin. Pasienter med alvorlige hudreaksjoner kan ha behov for sykehusinnleggelse, ettersom disse tilfellene kan være både livstruende og fatale. Dersom tegn og symptomer på alvorlig hudreaksjon oppstår skal hydroksyklorokin seponeres umiddelbart og alternativ behandling skal vurderes

Legemiddelindusert fosfolipidose
Det har blitt rapportert om tilfeller av hydroksyklorokin-indusert fosfolipidose ved bruk av Plaquenil (se pkt. 4.8). Legemiddelindusert fosfolipidose kan oppstå i ulike organsystemer, slik som hjerte, nyrer, eller muskler. Det anbefales å overvåke for toksisitet. Behandlingen med Plaquenil skal seponeres dersom det mistenkes hjerte-, nyre- eller muskeltoksisitet forårsaket av legemiddelindusert fosfolipidose eller dersom dette bekreftes ved biopsi.

Hepatotoksisitet
Alvorlige tilfeller av legemiddelindusert leverskade (DILI), inkludert hepatocellulær skade, kolestatisk leverskade, akutt hepatitt, blandet leverskade og fulminant leversvikt (inkludert fatale tilfeller) har blitt rapportert ved bruk av Plaquenil. Risikofaktorer kan inkludere allerede eksisterende leversykdom eller predisponerende tilstander som uroporfyrinogen dekarboksylasemangel eller samtidig bruk av hepatotoksiske legemidler. Rask klinisk evaluering og måling av leverfunksjonstester bør utføres hos pasienter som har symptomer som kan gi mistanke om leverskader. For pasienter med betydelige leverfunksjonsavvik (se pkt. 4.8), skal legen vurdere nytte/risiko ved å fortsette behandlingen.

Hepatitt B-reaktivering
Reaktivering av hepatitt B-virus har blitt rapportert hos pasienter behandlet med hydroksyklorokin i kombinasjon med andre immunsuppressiva.

Andre forsiktighetsregler
Vis forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, da en dosereduksjon kan være nødvendig hos disse. Dosereduksjon kan også være påkrevet hos pasienter som tar andre medisiner som kan påvirke disse organene.

Stor forsiktighet må også utvises ved glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel, gastrointestinale- eller neurologiske sykdommer, blodsykdommer og porfyri.

Preparatet bør ikke kombineres med fenylbutazon, gullsalter, penicillamin eller cytostatika pga. fare for utvikling av bivirkninger.

Alle pasienter på langtidsbehandling bør gjennomgå regelmessige undersøkelser med hensyn på funksjon av skjelettmuskulatur og dype senereflekser. Hvis svakhet opptrer, bør preparatet seponeres.

På grunn av en liten risiko for benmargsdepresjon bør blodceller telles regelmessig og behandlingen må seponeres ved tegn på unormale verdier.

Bruk ved malaria
Malaria: Hydroksyklorokin er ikke effektivt mot klorokinresistente stammer av P.falciparum, og er heller ikke aktivt mot de exo-erytrocytte formene av P.vivax, P.ovale og P. malariae. Verken profylakse mot sykdom eller forebyggelse av tilbakefall av infeksjonen kan påregnes ved infeksjon forårsaket av klorokinresistente stammer eller exo-erytrocytte former av disse parasitter.

Fertile kvinner: Se pkt. 4.6.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Forlengelse av QT-tiden

Hydroksyklorokin kan forlenge QT-tiden..
Hydroksyklorokin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med medfødt eller påvist QT-tid-forlengelse og/eller kjent risiko for forlengelse av QT-tid, slik som:
- hjertesykdom, for eksempel hjertesvikt eller –infarkt
- proarrytmiske lidelser, for eksempel bradykardi (<50 slag/min)
- tidligere episoder med ventrikkelarytmi
- ubehandlet hypokalemi og/eller hypomagnesemi
- ved samtidig behandling med midler som forlenger QT-tiden

da dette kan føre til økt risiko for ventrikkelarytmier (se pkt. 4.5)
Omfanget av forlengelse av QT-tiden kan øke med økende konsentrasjon av legemiddelet. Den anbefalte doseringen skal derfor ikke overskrides (se også pkt. 4.8 og 4.9).

Pediatrisk populasjon
Små barn er særlig følsomme for de toksiske effektene av 4-aminokinoliner og pasienter bør oppfordres til å oppbevare tablettene utenfor barns rekkevidde.
Tabletter på 200 mg bør ikke gis til barn under 6 år eller til barn på under 31 kg på grunn av faren for utilsiktet overdosering ettersom tablettene ikke er tilpasset denne kroppsvekten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler som forlenger QT-tid eller som kan utløse hjertearytmier:
Som følge av økt risiko for ventrikulære arytmier skal hydroksyklorokin brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler som forlenger QT-tid (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9), som for eksempel:
- antiarytmika i klasse IA og III
- trisykliske antidepressiva

- antipsykotika
- enkelte antiinfektiva (slik som fluorokinoloner - for eksempel moksifloksacin, makrolider - for eksempel azitromycin, antiretrovirale legemidler – som sakinavir, antimykotiske legemidler som flukonazol, antiparasittiske legemidler som pentamidin)

Halofantrin bør ikke brukes sammen med hydroksyklorokin.

Hvis mulig bør samtidig bruk av legemidler med risiko for okulær toksisitet (se også 4.4. retinopati) eller hematologisk toksisitet unngås på grunn av mulig forsterkende effekt (se pkt 4.8)

Insulin og antidiabetika
Da hydroksyklorokin kan øke effekten av hypoglykemisk behandling, kan en reduksjon i insulindose eller antidiabetisk behandling være påkrevet (se også pkt 4.4 Hypoglykemi og pkt 4.8).

Midler mot malaria
Hydroksyklorokin kan senke krampeterskelen, samtidig administrering med andre antimalariamidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. meflokin) kan øke risikoen for kramper(se pkt 4.8).

Antiepileptika
Aktiviteten til antiepileptika kan også svekkes hvis de gis samtidig med hydroksyklorokin.

Agalsidase
Det er en teoretisk risiko for hemming av intracellulær α-galaktosidaseaktivitet når hydroksyklorokin administreres samtidig med agalsidase.

Flere av de kjente interaksjonene for klorokin kan også være gjeldende for hydroksyklorokinsulfat, selv om spesifikke rapporter ikke finnes. Dette inkluderer: aminoglykosidantibiotikas forsterking av klorokins direkte blokkerende virkning på nevromuskulære synapser; motvirkning av effekten av neostigmin og pyridostigmin; reduksjon av antistoffresponsen på primær immunisering med intradermal human diploidcelle rabiesvaksine.

Effekt av andre legemidler på hydroksyklorokin

Antacida og kaolin
Samtidig administrering med magnesiumholdige antacida eller kaolin kan føre til redusert absorpsjon av klorokin. Hydroksyklorokin og antacida eller kaolin bør derfor administreres med minst to timers mellomrom.

CYP-hemmere og -induktorer
Hydroksyklorokin blir *in vitro* hovedsakelig metabolisert av CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6, uten større involvering av én enkelt CYP. Samtidig bruk av cimetidin, en pan-CYP-hemmer, førte til en 2-dobling av klorokineksponeringen. I fravær av *in vivo* studier på legemiddelinteraksjoner med hydroksyklorokin, anbefales det å utvise forsiktighet (f.eks. overvåkning av bivirkninger) når cimetidin eller sterke CYP2C8-og/eller CYP3A4-eller CYP2D6-hemmere (slik som gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itrakonazol, klaritromycin, grapefruktjuice, fluoksetin, paroksetin, kinidin) administreres samtidig.
Det ble rapportert om manglende effekt av hydroksyklorokin når rifampicin, en sterk CYP2C8- og CYP3A4-induktor, ble administrert samtidig. Forsiktighet bør utvises (f.eks. overvåkning av effekt) når sterke CYP2C8- og/eller CYP3A4-induktorer (slik som rifampicin, johannesurt, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) administreres samtidig.

Effekt av hydroksyklorokin på andre legemidler

P-gp-substrater
Hydroksyklorokin hemmer P-gp *in vitro* ved høye konsentrasjoner. Det er derfor mulig at konsentrasjonen av P-gp-substrater øker når hydroksyklorokin administreres samtidig. Økte serumnivåer av digoksin har blitt rapportert når digoksin og hydroksyklorokin ble gitt samtidig. Forsiktighet bør utvises (f.eks. overvåkning av bivirkninger eller av plasmakonsentrasjoner etter

behov) når P-gp-substrater med smalt terapeutisk vindu (slik som digoksin, dabigatran) administreres samtidig.

CYP2D6 substrater
Hydroksyklorokin hemmer CYP2D6 *in vitro*. Hos pasienter som fikk hydroksyklorokin og en enkelt dose metoprolol, et CYP2D6-substrat, ble Cmax og AUC for metoprolol økt 1,7 ganger, noe som antyder at hydroksyklorokin er en svak hemmer av CYP2D6. Forsiktighet tilrådes (f.eks. overvåking av bivirkninger eller plasmakonsentrasjoner etter behov) når CYP2D6-substrater med smal terapeutisk indeks (slik som flekainid, propafenon) gis samtidig.

CYP3A4 substrater
Hydroksyklorokin hemmer CYP3A4 *in vitro*. Økt plasmanivå av ciklosporin (en CYP3A4 og P-gp-substrat) har blitt rapportert når ciklosporin og hydroksyklorokin ble gitt samtidig. I fravær av *in vivo* interaksjonsstudier med sensitive CYP3A4-substrater anbefales det å utvise forsiktighet (f.eks. overvåking av bivirkninger) når CYP3A4-substrater (slik som ciklosporin, statiner) gis samtidig med hydroksyklorokin.

Prazikvantel
I en enkeltdosestudie ble det sett at klorokin reduserte biotilgjengeligheten til prazikvantel. Det er ikke undersøkt om tilsvarende effekt vil ses når hydroxyklorokin og praziquantel administreres samtidig. Ut fra likhet i struktur og farmakokinetiske parametere mellom hydroksyklorokin og klorokin, kan en lignende effekt forventes for hydroksyklorokin.

Makrolidantibiotika
Klorokin og hydroksyklorokin skal brukes med forsiktighet til pasienter som bruker makrolidantibiotika med kjent evne til å forlenge QT-intervallet. Dette på grunn av potensiell fare for å indusere alvorlige kardiovaskulære hendelser (inkludert QT-forlengelse, arytmier og Torsades de pointes) og økt risiko for kardiovaskulær død.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Data fra en populasjonsbasert kohortstudie som inkluderte 2045 hydroksyklorokineksponerte graviditeter antyder en liten økning i relativ risiko (RR) for medfødte misdannelser assosiert med hydroksyklorokineksponering i første trimester (n = 112 hendelser). For en daglig dose på ≥ 400 mg var RR 1,33 (95 % KI, 1,08 – 1,65). For en daglig dose på < 400 mg var RR 0,95 (95 % KI, 0,60 – 1,50).

Dyrestudier med klorokin, som har strukturelle likheter, har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser hos mor (se pkt. 5.3). Hos mennesker krysser hydroksyklorokin morkaken, og blodkonsentrasjonen hos fosteret er lik blodkonsentrasjonen hos mor.

Malariaprofylakse og terapi:
Etter analyse av risiko-nytteforholdet, kan hydroksyklorokin brukes ved alle stadier i graviditeten for profylakse og behandling av malariainfeksjon, ettersom malariainfeksjonen i seg selv forårsaker skade på fosteret.

Reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus:
Hydroksyklorokin bør unngås under graviditet, bortsett fra når legen vurderer at de individuelle potensielle fordelene oppveier de potensielle farene. Hvis behandling med hydroksyklorokin er nødvendig under graviditet, bør laveste effektive dose brukes.
Ved langvarig behandling under graviditet bør sikkerhetsprofilen for hydroksyklorokin, og spesielt oftalmologiske bivirkninger, tas i betraktning ved overvåking av barnet.

Amming

Hydroksyklorokin går over i morsmelk i små mengder (mindre enn 2% av mors inntatte dose etter korrigering for kroppsvekt). Nyfødte er ekstremt følsomme overfor de toksiske effektene av 4-aminokinoliner. Behov for behandling av mor må veies opp mot potensiell risiko for barnet. Ved malaria-profylakse vurderes risikoen som liten.

Fertilitet
For klorokin viste dyrestudier en nedsatt fertilitet hos hanndyr (se pkt. 5.3). Det er ingen data om effekten av hydroksyklorokin på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Plaquenil antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.
Pasienten bør imidlertid advares om at hydroksyklorokin kan påvirke synet (akkommodasjonsforstyrrelser og uskarpt syn). Dersom tilstanden ikke er spontant forbigående bør midlertidig dosereduksjon overveies.

4.8 Bivirkninger

Ved malariaprofylakse forekommer sjelden andre bivirkninger enn gastrointestinalt ubehag (10-20 %). Også ved andre indikasjoner som reumatoid artritt er gastrointestinalt ubehag den vanligste bivirkningen. Alvorlige bivirkninger er avhengig av behandlingstidens lengde og totaldosen, men kan vanligvis forebygges gjennom de anbefalte kontroller.

MedDRA Organ-klassesystem	**Svært vanlige (≥ 1/10)**	**Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)**	**Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Benmargsdepresjon, anemi, aplastisk anemi, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet				Urtikaria, angioødem, bronkospasme.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi.		Hypoglykemi, forverring av porfyri. Fosfolipidose[5] Hypoglykemi (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser		Affektlabilitet.	Nervøsitet.	Suicidal atferd, psykose, depresjon, hallusinasjoner, angst, agitasjon, forvirring, vrangforestillinger, mani og søvnforstyrrelser.
Nevrologiske sykdommer		Hodepine.	Svimmelhet.	Kramper som klasseeffekt. Ekstrapyramidale lidelser som dystoni, dyskinesi, tremor.
Øyesykdommer		Synssløring pga. akkomodasjons-	Retinopati med forandringer i pigmentering og	Korneaforandringer[2]. Makulopatier og makuladegenerasjon

MedDRA Organ-klassesystem	**Svært vanlige (≥ 1/10)**	**Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)**	**Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
		forstyrrelser (doseavhengig og reversibel).	synsfeltdefekter[1]	(kan være irreversible).
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, øresus.	Hørselstap.
Hjertesykdommer				Kardiomyopati som kan føre til hjertesvikt, i enkelte tilfeller med fatalt utfall (se pkt. 4.4 og 4.9.) Forlenget QT-tid hos pasienter med risikofaktorer for arytmi (torsade de pointes, ventrikkeltakykardi) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, kvalme[3].	Diaré, oppkast[3].		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjons-prøver.	Legemiddelindusert leverskade (DILI), inkludert hepatocellulær skade, kolestatisk leverskade, akutt hepatitt, blandet leverskade og fulminant leversvikt.
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett, pruritus.	Pigmenterings-forandringer i hud og slimhinner, avbleking av hår, håravfall.	Bulløse hudlidelser (inkl. erythema multiforme), fotosensitivitet, eksfoliativ dermatitt, akutt febril nøytrofil dermatose (Sweet's syndrome) og alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, DRESS-syndrom, akutt generalisert eksantematøs pustulosis (AGEP)[4].
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Sensorisk/ motorisk sykdom	Skjelettmuskel-myopati og nevromyopati som fører til gradvis svakhet og atrofi av

MedDRA Organ-klassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
				proksimale muskelgrupper er sett. Myopati kan være reversibel dersom behandlingen avbrytes, men bedring kan ta måneder. Reduserte senereflekser og unormal nerveledning.

[1]: I tidlig stadium er dette tilsynelatende reversibelt ved seponering av hydroksyklorokin. Hvis det får utvikle seg, foreligger det en risiko for progresjon også etter avbrutt behandling. Pasienter med retinaforandringer kan initialt være asymptomatiske, eller kan ha skotomatøst syn med parasentrale, perisentrale ringer, forbigående skotom og unormalt fargesyn.

[2]: Inkl. ødem og opphopning av substans i kornea (korneaopasitet), som kan være asymptomatisk eller gi opphav til synsforstyrrelser som halofenomener rundt lyskilder, synssløring og fotofobi. Kan være forbigående og er reversible ved avslutning av behandling.

[3]: Symptomene forsvinner vanligvis umiddelbart ved dosereduksjon eller seponering.

[4]: AGEP må skilles fra psoriasis, selv om hydroksyklorokin kan gi psoriasisanfall. Feber og hyperleukocytose kan forekomme samtidig. Utfallet er vanligvis positivt etter seponering.

[5]: Det har blitt rapportert om tilfeller av hydroksyklorokin-indusert fosfolipidose. Legemiddelindusert fosfolipidose kan oppstå i ulike organsystemer, slik som hjerte, nyrer, eller muskler og gi toksisitet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med 4-aminokinoliner er farlig, særlig hos små barn hvor en dose på 1-2 g kan være fatal.

Symptomer på overdosering er hodepine, synsforstyrrelser, kardiovaskulær kollaps, kramper, hypokalemi og rytme- og ledningsforstyrrelser inkludert bradyarytmi, nodal rytme, atrioventrikulær blokade, breddeforøket QRS-kompleks, QT-forlengelse, torsades de pointes, ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer fulgt av plutselig respirasjonsstans og hjertestans. Medisinsk tilsyn er nødvendig umiddelbart, da disse symptomene kan oppstå raskt etter overdosen. Øyeblikkelig ventrikkeltømming er viktig og nedsetting av aktivt kull kan forhindre videre absorpsjon av hydroksyklorokin. Dosen av aktivt kull må være 5 ganger dosen av hydroksyklorokin og bør nedsettes innen en halv time etter tablettinntaket. Intravenøst diazepam har i studier vist effekt på hydroksyklorokins kardiotoksiske egenskaper.

Tidlig intubering med ventilering anbefales før respirasjonshemming og arytmier/hjertestans opptrer. Parenteralt diazepam bør gis hyppig i store doser, f. eks 2 mg/kg i 30 minutter fulgt av 1-2 mg/kg/døgn i 2-4 dager. Katekolaminer vil motvirke de kardiovaskulære komplikasjonene og bør brukes etter behov (store doser dopamin: 35 mikrog/kg/min).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Malariamidler, ATC-kode: P01B A02

Hydroksyklorokin, et 4- aminokinolin antimalariamiddel med schizonticid effekt (hemmer malariaparasittens kjernedeling) med noe gametocytticid effekt er også klassifisert som et langsomt innsettende antireumatisk medikament. Hydroksyklorokin har flere farmakologiske egenskaper som kan være av betydning for den terapeutiske effekten. Disse egenskapene er interaksjon med sulfhydryl grupper, modulering av enzymaktivitet (fosfolipase, NADH cytokrom C reduktase, cholinesterase, proteaser og hydrolaser), binding til DNA, stabilisering av lysosmale membraner, hemming av prostaglandinsyntesen, polymorfonukleær cellekjemotakse og fagocytose, mulig interferens med interleukin1 produksjon i monocytter og hemming av neutrofil peroksid- frigjøring. Økt konsentrasjon, og høyere pH av intracellulære sure vesikler kan være forklaringen både på den anti - protozale og antireumatiske effekten

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter oral administrering oppnås maksimal blodkonsentrasjon etter omtrent 3-4 timer. Gjennomsnittlig oral absolutt biotilgjengelighet ved fasting er 79 % (SD 12 %). Inntak av mat påvirker ikke den orale biotilgjengeligheten av hydroksyklorokin.

Distribusjon
Distribusjonsvolumet til hydroksyklorokin er stort (5500 liter i blod, 44 000 liter i plasma), på grunn av utstrakt akkumulering i vev (slik som øyner, nyrer, lever og lunger). Det er vist at hydroksyklorokin akkumuleres i blodceller, med et blod-plasma-forhold på 7,2. Omtrent 50 % av hydroksyklorokin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon
Hydroksyklorokin metaboliseres hovedsakelig til N-desetylhydroksyklorokin og to andre metabolitter til felles med klorokin, desetylklorokin og bidesetylklorokin. Hydroksyklorokin blir *in vitro* hovedsakelig metabolisert av CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6 i tillegg til av FMO-1 og MAO-A, uten større involvering av én enkelt CYP eller enzym.

Eliminasjon
Hydroksyklorokin har en multifase eliminasjonsprofil med lang terminal halveringstid fra 30 til 50 dager. Omtrent 20-25 % av hydroksyklorokindosen elimineres som uforandret legemiddel i urinen. Etter kronisk gjentatt oral administrering av 200 mg og 400 mg hydroksyklorokinsulfat én gang daglig hos voksne pasienter med lupus eller reumatoid artritt var den gjennomsnittlige steady-state konsentrasjonen i blod henholdsvis ca. 450-490 ng/ml og 870-970 ng/ml.

Farmakokinetikken til hydroksyklorokin ser ut til å være lineær innenfor det terapeutiske doseringsområde på 200 til 500 mg/dag.

Farmakokinetiske interaksjoner
Effekt av hydroksyklorokin på andre legemidler

In vitro har ikke hydroksyklorokin potensiale for å hemme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. *In vitro* hemmer hydroksyklorokin CYP2D6 og CYP3A4. En interaksjonsstudie har vist at hydroksyklorokin er en mild hemmer av CYP2D6 (se pkt. 4.5).

In vitro har hydroksyklorokin ingen signifikant potensiale til å indusere CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

In vitro hemmet ikke hydroksyklorokin signifikant hovedtransportørene BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Hydroksyklorokin hemmet P-gp ved høye konsentrasjoner (se pkt. 4.5). *In vitro* har hydroksyklorokin potensiale til å hemme OCT1-, OCT2-, MATE1- og MATE2-K-transportørene.

Nedsatt nyrefunksjon
Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å endre farmakokinetikken til hydroksyklorokin signifikant hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dette fordi hydroksyklorokin hovedsakelig blir metabolisert og kun 20-25 % av hydroksyklorokin blir eliminert som uendret legemiddel i urinen. Eksponeringen av hydroksyklorokin kan øke opptil 46 % hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til hydroksyklorokin har ikke blitt evaluert i en spesifikk farmakokinetikkstudie. Gitt at hydroksyklorokin hovedsakelig blir metabolisert forventes det at hydroksyklorokineksponeringen øker hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre
De begrensede dataene som er tilgjengelige hos eldre pasienter med reumatoid artritt antyder at eksponeringen av hydroksyklorokin forblir i samme område som er observert hos yngre pasienter.

Pediatriske pasienter
Farmakokinetikken til hydroksyklorokin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet
Nedsatt fertilitet ble vist hos hanrotter etter 14 dagers intraperitoneal klorokin-behandling ved 10 mg/kg/dag. Litteraturstudier med klorokin har vist teratogen effekt i rotter ved høye doser (250-1500 mg/kg).
Ved høye doser klorokin gitt til rotte ble det sett økt fosterdødelighet og okulære misdannelse. Studier med rotte og ikke-humane primater viste at klorokin akkumuleres i øyne og ører når det ble gitt ved starten eller slutten av drektighet.

Gentoksisitet/karsinogenisitet
Basert på studiene som er utført, er det ikke funnet at hydroksyklorokin er genotoksisk. Ingen relevante ikke-kliniske kreftfremkallende studier på hydroksyklorokin er tilgjengelige.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Povidon
Maisstivelse
Magnesiumstearat
Hypromellose
Makrogol 4000

Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ingen relevante opplysninger.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister à 100 stk. Pakning av PVC og aluminium.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1325 Lysaker.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4266

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. august 1961
Dato for siste fornyelse: 14. juni 2011

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2024