

11. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pimaxiro, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33460

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pimaxiro

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 200 mg hydroxychloroquinsulfat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Pimaxiro er hvide, ca. 9,5 mm, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, mærket med ”200” på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Forebyggelse og behandling af malaria. Reumatoid artrit. Dermatologiske lidelser forårsaget eller forværret af sollys. Diskoid og systemisk lupus erythematosus.

Pædiatrisk population (≥ 6 år og ≥ 31 kg)

Behandling af juvenil idiopatisk artrit (i kombination med andre behandlinger). Diskoid og systemisk lupus erythematosus.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Reumatoid artrit

*Voksne (herunder de ældre)*

Initialdosis: 400 mg (2 tabletter) én gang dagligt, enten som enkeltdosis eller fordelt på to doser.

Behandlingen skal fortsættes i 6‑8 uger, før virkningen vurderes. Ved en god virkning, kan den daglige dosis reduceres efter 3 måneder.

Vedligeholdelsesdosis: 200 mg (1 tablet) om dagen, og senere eventuelt 200 mg (1 tablet) hver anden dag.

Malariaprofylakse

Dosis bør gives på samme ugedag hver uge. Profylaksen indledes en uge før ankomstdagen og fortsættes mindst 4 uger efter afrejse fra malariaområdet.

Voksne: 400mg (2 tabletter) én gang ugentligt.

Malariabehandling

Voksne: Initialdosis 800 mg (4 tabletter), 6 timer senere 400 mg (2 tabletter) og derefter 400 mg (2 tabletter) dagligt i 2 dage, dog 3 dage til personer, der vejer over 60 kg.

Systemisk‑ og diskoid lupus erythematosus

Voksne: Initialdosis 400‑600 mg dagligt. Maksimumsdosis bør ikke overstige 6,5 mg/kg kropsvægt dagligt. Vedligeholdelsesdosis på 200‑400 mg dagligt som enkeltdosis eller fordelt på to doser.

Pædiatrisk population: Den mindst effektive dosis bør anvendes og bør ikke overstige 6,6 mg/kg/dag baseret på idealvægt. 200 mg tabletten er derfor ikke egnet til børn med en idealvægt på mindre end 31 kg (se pkt. 4.3).

Lysudslæt

Voksne: 400 mg (2 tabletter) én gang dagligt, enten som enkeltdosis eller fordelt på to doser, er som oftest nok. Behandlingen bør kun gives ved perioder med maksimal lyseksponering.

Juvenil idiopatisk artrit

Pædiatrisk population

Den mindst effektive dosis bør anvendes og bør ikke overstige 6,5 mg/kg/dag baseret på idealvægt.

200 mg tabletten er derfor ikke egnet til børn med en idealvægt på mindre end 31 kg.

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for hydroxyquinolin, 4-aminoquinolinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Psoriasis.

Retinopati, makulopati. Synsfeltsforandringer, uanset genese.

Neurogen hørenedsættelse.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Officielle retningslinjer for forebyggelse og behandling af malaria bør følges.

Malaria

Hydroxychloroquin er ikke effektivt mod chloroquinresistente stammer af *P. falciparum* og præ-erytrocytære stadier af *P. vivax, P. ovale* og *P. malariae.* Hydroxychloroquin kan derfor hverken forebygge infektioner, der skyldes disse organismer, når det gives profylaktisk, eller forebygge recidiv af infektioner, der skyldes disse organismer.

Børn

Små børn er særlig følsomme over for forgiftning med 4-aminoquinoliner, og derfor bør patienter advares om at opbevare Pimaxiro utilgængeligt for børn.

Beskyttelse mod direkte sollys.

*Kronisk hjertetoksicitet*

Hos patienter behandlet med Pimaxiro er der rapporteret tilfælde af kardiomyopati, der i nogle tilfælde har været fatal (se pkt. 4.8 og 4.9). Det anbefales at monitorere for tegn og symptomer på kardiomyopati, og Pimaxiro bør seponeres, hvis der udvikles kardiomyopati. Hvis ledningsforstyrrelser (grenblok/AV-blok) samt biventrikulær hypertrofi er diagnostiseret, bør kronisk toksicitet overvejes (se pkt. 4.8).

Forsigtighed:

* hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion. Hos disse patienter samt hos patienter, som tager lægemidler, der kan påvirke disse funktioner, kan dosisnedsættelse være nødvendig. Faste retningslinjer for denne dosisnedsættelse kan ikke angives
* ved svære gastrointestinale lidelser
* ved neurologiske lidelser
* ved hæmatologiske lidelser
* ved overfølsomhed over for quinin
* ved kardiale ledningsforstyrrelser
* ved glucose‑6‑phosphatedehydrogenase­mangel
* ved porfyri.

*Hypoglykæmi*

Hydroxychloroquin har vist sig at kunne forårsage alvorlig hypoglykæmi, herunder tab af bevidsthed, der kan være livstruende hos patienter behandlet med og uden diabetes­lægemidler (se pkt. 4.5 og 4.8). Patienter behandlet med hydroxychloroquin bør advares om risikoen for hypoglykæmi og de dermed forbundne kliniske tegn og symptomer. Patienter med kliniske symptomer på hypoglykæmi under behandling med hydroxychloroquin bør få målt deres blodsukkerniveau, og behandlingen bør revideres om nødvendigt.

Bør ikke anvendes sammen med guldpræparater eller phenylbutazon pga. risiko for medikamentel dermatit.

Behandlingstiden bør ikke overstige 3 år, medmindre fordelene ved behandlingen overstiger risici.

*Forlængelse af QT‑interval*

Hydroxychloroquin kan potentielt forlænge QT-intervallet hos patienter med særlige risikofaktorer. Hydroxychloroquin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse og/eller kendte risikofaktorer for forlænget QT-intervalsåsom:

* hjertesygdom, f.eks. hjertesvigt, myokardieinfarkt
* proarytmiske tilstande, f.eks. bradykardi (< 50 slag/min.)
* ventrikulær arytmi i anamnesen
* ukorrigeret hypokalæmi og/eller hypomagnesiæmi
* samtidig administration af QT-interval forlængende midler (se pkt. 4.5), da det kan medføre en øget risiko for ventrikulær arytmi.

Omfanget af QT-forlængelse kan øges i takt med en stigende koncentration af lægemidlet. Den anbefalede dosis bør derfor ikke overskrides (se også pkt. 4.5 og 4.8).

*Retinopati*

Der bør foretages grundig øjenkontrol af begge øjne inkl. oftalmoskopi for visuel skarphed, centralt synsfelt og farvesyn, og fundoskopi, inden længerevarende behandling igangsættes og derefter mindst 1 gang årligt under behandlingen.

Børn bør altid kontrolleres hos en øjenlæge. Patienter med synsstyrke under 0,8 og patienter over 65 år bør undersøges af en øjenlæge, inden behandling igangsættes.

Regelmæssig øjenkontrol (hver 3. – 6. måned) foretages i følgende situationer:

* daglig dosis over 6,5 mg/kg idealvægt (*lean body mass*). Hvis doseringen udregnes på grundlag af absolut legemsvægt, kan det føre til overdosering hos adipøse patienter
* kumulative doser på mere end 200 g
* patienter med nyreinsufficiens
* ældre
* patienter med nedsat syn.

Der er rapporteret øget risiko for toksisk retinopati ved langtidsbehandling med hydroxychloroquin, når det anvendes sammen med tamoxifencitrat. Samtidig anvendelse af hydroxychloroquin og lægemidler, der vides at inducere retinal toksicitet, som f.eks. tamoxifen, anbefales ikke.

I tilfælde af synsforstyrrelser (skarphed og farve) skal præparatet seponeres og patienten nøje observeres for mulig forværring. Retinal forandring (og synsforstyrrelser) kan forværres selv efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8).

Retinal toksicitet er overvejende dosisafhængig. Risikoen for retinaskader er lav ved døgndoser på op til 6,5 mg/kg legemsvægt. Overskridelse af den anbefalede døgndosis øger markant risikoen for retinal toksicitet. I tilfælde af retinopati skal behandlingen straks seponeres.

*Anden monitorering ved langtidsbehandling*

Ved langtidsbehandling skal regelmæssig hæmatologisk kontrol foretages, intervallet må vurderes ved patientens opfølgningsbesøg. Hvis der forekommer anormaliteter, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.8).

Ved langtidsbehandling skal der foretages kontrol af muskelfunktion og senereflekser ved hvert lægebesøg. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår svaghed (se pkt. 4.8).

*Selvmordsadfærd og psykiske forstyrrelser*

Selvmordsadfærd og psykiske forstyrrelser er blevet rapporteret hos nogle patienter, der er blevet behandlet med hydroxychloroquin (se pkt. 4.8). Psykiske bivirkninger ses typisk inden for den første måned efter behandlingsstart med hydroxychloroquin og er også blevet rapporteret hos patienter uden psykiske forstyrrelser i anamnesen. Patienterne bør rådes til at søge læge med det samme, hvis de får psykiske symptomer under behandlingen.

*Ekstrapyramidale lidelser*

Ekstrapyramidale lidelser kan forekomme ved behandling med hydroxychloroquin (se pkt. 4.8).

*Svære kutane bivirkninger (SCARs)*

Under behandling med hydroxychloroquin er der rapporteret tilfælde af svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Hospitalsindlæggelse kan være nødvendig hos patienter med alvorlige dermatologiske reaktioner, da disse tilstande kan være livstruende og kan være dødelige. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på svære hudreaktioner, skal hydroxychloroquin straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes.

*Hepatisk toksicitet*

Under behandling med Primaxiro er der rapporteret tilfælde af alvorlige lægemiddelinducerede leverskader (DILI), herunder hepatocellulære skader, kolestatiske leverskader, kombinerede hepatocellulære/kolestatiske leverskader og fulminant leversvigt (med dødelige udfald).

Risikofaktorerne kan omfatte præeksisterende leversygdom eller prædisponerende tilstande, såsom uroporfyrinogendecarboxylase‑mangel eller samtidig anvendelse af hepatoksiske lægemidler.

Der bør straks iværksættes klinisk evaluering og monitorering af leverfunktionen hos patienter, der rapporterer symptomer på leverskader. Lægen bør vurdere risk/benefit‑forholdene ved fortsat behandling hos patienter med udtalt leverfunktionsabnormiteter (se pkt. 4.8).

*Hepatitis B‑reaktivering*

Der er rapporteret om reaktivering af Hepatitis B hos patienter behandlet med hydroxychloroquin i kombination med andre immunosuppressiva.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamisk interaktion**

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet/med potentiale til at inducere hjertearytmi:

Hydroxychloroquin bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som tager lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, f.eks. klasse IA og klasse III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, antipsykotika, visse antiinfektiva (antibakterielle midler såsom fluoroquinoloner f.eks. moxifloxacin, makrolider f.eks. azithromycin, antiretrovirale midler såsom saquinavir, midler mod svamp såsom fluconazol, antiparasitære midler såsom pentamidin) grundet en øget risiko for ventrikulære arytmier (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9). Halofantrin bør ikke administreres sammen med hydroxychloroquin.

Da hydroxychloroquin kan forstærke virkningen af hypoglykæmisk behandling, kan en dosisreduktion af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se også pkt. 4.4 ”Hypoglykæmi” og pkt. 4.8).

Administration af hydroxychloroquin samtidigt med antimalaria midler, som vides at sænke krampetærsklen (f.eks. mefloquin), kan øge risikoen for kramper (se pkt. 4.8).

Virkningen af antiepileptika kan være nedsat, hvis det administreres samtidigt med hydroxychloroquin.

Samtidig brug af lægemidler med oculotoksisk potentiale (se også pkt. 4.4 ”Retinopati”) eller hæmotoksisk potentiale, bør om muligt undgås, grundet potentiel additiv virkning (se pkt. 4.8).

Der er en teoretisk risiko for hæmning af den intracellulære α-galactosidase-aktivitet, når hydroxychloroquin administreres samtidigt med agalsidase.

**Farmakokinetiske interaktioner**

Virkningen af andre lægemidler på hydroxychloroquin

*Antacider og kaolin*

Samtidig administration med magnesiumholdige antacider eller kaolin kan medføre en reduceret absorption af chloroquin. Ved ekstrapolering, bør hydroxychloroquin derfor administreres mindst to timer fra indtaget af antacider eller kaolin.

*CYP-hæmmere eller induktorer*

*In vitro* metaboliseres hydroxychloroquin hovedsageligt af CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6, uden større indvirkning af en enkelt CYP. Samtidig brug af cimetidin, en CYP-pan hæmmer, resulterede i en 2-foldstigning af chloroquin eksponering. I mangel af *in vivo* lægemiddelinteraktionsstudier med hydroxychloroquin, tilrådes forsigtighed (f.eks. monitorering af bivirkninger), når cimetidin eller CYP2C8 og/eller CYP3A4 eller CYP2D6 potente hæmmere (såsom gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, clarithromycin, grapefrugt juice, fluoxetin, paroxetin, quinidin) anvendes samtidig.

Manglende virkning af hydroxychloroquin blev rapporteret. når rifampicin, en CYP2C8 og CYP3A4 potent induktor, blev administreret samtidig. Forsigtighed tilrådes (f.eks. monitorering af effekten), når CYP2C8 og/eller CYP3A4 potente induktorer (såsom rifampicin, perikon, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) anvendes samtidig.

Virkningen af hydroxychloroquin på andre lægemidler

*P-glykoprotein-substrater*

*In vitro* hæmmer hydroxychloroquin P-gp ved høje koncentrationer. Der er derfor et potentiale for forhøjede koncentrationer af P-gp-substrater, når hydroxychloroquin gives samtidigt. Forhøjet serum-digoxin er rapporteret ved samtidig behandling med hydroxychloroquin og digoxin. Forsigtighed tilrådes (f.eks. monitorering af bivirkninger eller plasmakoncentrationer), når P-gp substrater, med et snævert terapeutisk indeks (såsom digoxin, dabigatran), anvendes samtidig.

*CYP2D6-substrater*

*In vitro* hæmmer hydroxychloroquin CYP2D6. Hos patienter i behandling med hydroxychloroquin og en enkelt dosis metoprolol, et CYP2D6-testsubstrat, sås for metoprolol, en 1,7-foldstigning i Cmax og AUC, hvilket antyder, at hydroxychloroquin er en svag CYP2D6-hæmmer. Forsigtighed tilrådes (f.eks. monitorering af bivirkninger eller plasmakoncentrationer), når CYP2D6-substrater, med et snævert terapeutisk indeks (såsom flecainid, propafenon), anvendes samtidig.

*CYP3A4-substrater*

*In vitro* hæmmer hydroxychloroquin CYP3A4. Forhøjet plasma-ciclosporin (et CYP3A4 og P-gp-substrat) er rapporteret, når ciclosporin og hydroxychloroquin gives samtidig. I mangel af *in vivo* interaktionsstudier med sensitive CYP3A4-substrater, tilrådes forsigtighed (f.eks. monitorering af bivirkninger), når CYP3A4-substrater (som ciclosporin, statiner) gives samtidig med hydroxychloroquin.

*Praziquantel*

I et enkeltdosis interaktionsstudie er det rapporteret, at chloroquin reducerer biotilgængeligheden af praziquantel. Det vides ikke, om der er en lignende effekt ved samtidig administration af hydroxychloroquin og praziquantel. Ved ekstrapolering kan en lignende effekt forventes for hydroxychloroquin på grund af ligheden mellem hydroxychloroquins og chloroquins struktur og farmakokinetiske parametre.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et populationsbaseret kohortestudie med 2.045 hydroxychloroquin‑eksponerede graviditeter, har vist en let øgning af den relative risiko (RR) for medfødte misdannelser relateret til hydroxychloroquin‑eksponering i det første trimester (n = 112 hændelser). Ved en daglig dosis på ≥ 400 mg, var RR 1,33 (95 % CI, 1,08 ‒ 1,65). Ved en daglig dosis på < 400 mg, var RR 0,95 (95 % CI, 0,60 ‒ 1,50).

Dyrestudier med chloroquin, der er strukturelt beslægtet med hydroxychloroquin, har vist reproduktionstoksicitet ved høj maternel eksponering (se pkt. 5.3). Hos mennesker passerer hydroxychloroquin placenta, og plasmakoncentrationen hos fosteret svarer til plasmakoncentrationen hos moderen.

Hydroxychloroquinsulfat bør undgås under graviditet, medmindre lægen vurderer, at de individuelle potentielle fordele opvejer de potentielle risici. Hvis behandling med hydroxychloroquin er nødvendig under graviditet, skal den lavest mulige effektive dosis anvendes.

Ved langvarig behandling under graviditeten skal hydroxychloroquins sikkerhedsprofil, især oftalmologiske bivirkninger, tages i betragtning under monitoreringen af barnet.

*Malariaprofylakse og -behandling*

Efter en risk/benefit-analyse kan hydroxychloroquin anvendes til malariaprofylakse og ‑behandling igennem alle stadier af graviditeten, da malariainfektionen i sig selv forårsager skade på fosteret.

*Reumatoid artrit og systemisk lupus erythematosus*

Hydroxychloroquin bør undgås under graviditet, medmindre lægen vurderer, at de individuelle potentielle fordele opvejer de potentielle risici. Hvis behandling med hydroxychloroquin er nødvendig under graviditet, skal den lavest mulige effektive dosis anvendes.

Ved langvarig behandling under graviditeten skal hydroxychloroquins sikkerhedsprofil, især oftalmologiske bivirkninger, tages i betragtning i monitoreringen af barnet.

Amning

Hydroxychloroquin udskilles i modermælk (mindre end 2 % af den maternelle dosis efter korrigeret kropsvægt).

Ved anvendelse som malariabehandling er amning mulig. Selvom hydroxychloroquin udskilles i små mængder i modermælk er mængden i modermælk utilstrækkelig til at beskytte barnet mod malaria ved malariaprofylakse.

Separat kemoprofylakse for spædbarnet er nødvendig.

Der foreligger kun meget begrænsede data om sikkerheden hos det ammede barn ved langtidsbehandling med hydroxychloroquin. Lægen bør afveje fordelene ved amning mod de potentielle risici for barnet og i overensstemmelse med indikation og varighed af behandlingen.

Fertilitet

Dyrestudier for chloroquin viste en nedsættelse af handyrs fertilitet (se pkt. 5.3). Der er ingen tilgængelige data for hydroxychloroquins påvirkning af fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pimaxiro kan på grund af bivirkninger (akkommodationsforstyrrelser, uskarpt syn) påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

Hvis ovennævnte bivirkninger ikke forsvinder af sig selv, kan en midlertidig dosisreduktion være nødvendig.

**4.8 Bivirkninger**

Gastrointestinale bivirkninger er de hyppigste og ses hos 10 – 20 % af patienterne. Bivirkningerne kan forsvinde spontant eller ved dosisreduktion og kan sædvanligvis forebygges ved de anbefalede kontroller.

Bivirkningerne er sædvanligvis reversible, men irreversible bivirkninger (f.eks. døvhed, synsfeltdefekter) er set.

Patienter med psoriasis synes at have øget risiko for svære hudreaktioner.

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret i kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Hyppigheden er defineret som følgende: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsinddeling er uønskede virkninger vist i henhold til faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan**  **klasse (MedDRA)** | **Meget almindelig**  **(≥1/10)** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden**  **(<1/10.000)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  |  | Hæmning af knoglemarven, leukopeni, agranulocytose, trombocytope­ni, anæmi og aplastisk anæmi. |
| Immunsystemet |  |  |  |  |  | Urticaria, angioødem, bronkospasmer. |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi. |  |  |  | Hypoglykæmi.  Hydroxychloro­quin kan for­værre porfyri. |
| Psykiske forstyrrelser |  | Affektiv uligevægt. | Nervøsitet. |  |  | Selvmordsad­færd, psykose, depres­sion, hallucina­tioner, angst, agitation, konfusion,  vrangforestillin­ger, mani og søvnforstyrrel­ser. |
| Nervesystemet |  | Hovedpine. | Svimmel­hed. |  |  | Kramper. Ekstrapyrami­dale lidelser, såsom dystoni, dyskinesi, tremor (se pkt. 4.4). |
| Øjne |  | Uskarpt syn på grund af akkommo­dationsfor­styrrelser, der er dosis­afhængige og reversib­le. | Retinopati med øget pigmente­ring og synsfelts-defekter. I sin tidlige form er retinopati sædvanligvis reversibel ved umid­delbar sepo­nering. Hvis retinaforan­dringerne får lov til at progrediere, er der risiko for progres­sion selv efter sepone­ring af be­handlingen.  Patienter med retinale forandringer kan initialt være asymp­tomatiske eller have skotomer med para­centrale, pericentrale ringtyper, temporalt skotom og unormalt farvesyn.  Corneafor­andringer såsom corneaopa­citet og corneaødem; kan være symptomfrie eller forår­sage forstyr­relser såsom ringe i syns­feltet, uskarpt syn eller foto­fobi. De kan være forbi­gående eller reversible ved ophør af behandling. |  |  | Tilfælde af maculopati og maculadegene­ra­tion er rap­porteret og kan være irreversi­bel. |
| Øre og labyrint |  |  | Vertigo, tinnitus. |  |  | Tab af høreevne. |
| Hjerte |  |  |  |  |  | QT-forlængelse hos patienter med særlige risiko­faktorer, som kan med­føre arytmi (torsades de pointes, ventri­ku­lær taky­kardi) se pkt. 4.3).  Kardiomyopati, der kan med­føre hjertesvigt, og i nogle tilfælde fatal (se pkt. 4.4 og 4.9).  Kronisk forgiftning bør overvejes, hvis der optræder lednings­forstyrrelser (grenblok/AV-blok) eller biventrikulær hypertrofi. |
| Mave‑tarm‑  kanalen | Kvalme, mavesmer­ter. | Diarré, opkastning. |  |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Unormal leverfunk­tionstest. |  |  | Lægemiddelin­du­cerede leverskader (DILI), herunder hepatocellulære skader, kolestatiske lever­skader, kombinerede hepatocellulæ­re/kolestatiske leverskader og fulminant lever­svigt. |
| Hud og subkutane væv |  | Hududslæt, pruritus (ses hos ca. 40 % af patienter­ne med lupus ery­thematosus). | Alopeci, pigmentfor­andringer i hud og slim­hinder, blegning af hår. |  |  | Bulløse udslæt, herunder erythema multiforme, Sweets syndrom og svære kutane bivirkninger (SCARs), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epider­mal nekrolyse (TEN), lægemiddelin­duceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), fotosensibilitet, eksfoliativ dermatitis, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4.). AGEP skal skelnes fra psoriasis. Psoriasisudbrud kan forekomme hos patienter med præeksi­ste­rende pso­ri­asis. Det kan være associeret med feber og hyperleukocy­tose. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Sensomoto­riske lidel­ser. |  |  | Myopati eller neuromyopati med fremad­skridende muskelsvaghed og atrofi af proksimale muskelgrupper. Myopati kan være reversibel efter sepone­ring af hydroxy­chloro­quin, men bedring kan tage mange måneder.  Nedsættelse af senereflekser og abnorm nerveledning. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Toksisk dosis

Voksne: Over 20 mg chloroquin/kg legemsvægt.

Børn: Over 10 mg chloroquin/kg legemsvægt.

Overdosering med 4‑aminoquinoliner er farlig, især hos spædbørn. 1 – 2 g har været dødeligt.

Symptomer

Overdosering kan føre til shock med respiratorisk og cirkulatorisk kollaps. Symptomer kan omfatte hovedpine, synsforstyrrelser, kardiovaskulær kollaps, kramper, hypokaliæmi, rytme- og ledningsforstyrrelser, inklusive QT-forlængelse, torsades de pointes, ventrikulær takykardi og ventrikelflimren, bredere QRS-kompleks, bradyarytmier, nodalrytme, atrioventrikulært blok, efterfulgt af pludseligt respirations- og hjertestop, der kan være fatal. Øjeblikkelig lægebehandling er påkrævet, da disse symptomer kan optræde hurtigt efter overdoseringen.

Behandling

Ventrikeltømning hurtigst muligt, enten ved opkastning eller maveudskylning. Aktivt kul ved en dosis fem gange større end overdosis kan forhindre yderligere absorption, hvis det indføres i mavesækken med slange efter udskylning. Det skal om muligt gives senest 30 minutter efter indtagelse af overdosis.

I øvrigt symptomatisk behandling. Parenteral indgift af diazepam bør overvejes, da det er vist at kunne revertere kardiotoksiciteten af chloroquin. Respiratorisk support og shockbehandling skal initieres hvis nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Malariamidler, aminoquinoliner, ATC-kode: P01BA02.

Hydroxychloroquin er effektivt ved behandling/profylakse af malaria forårsaget af *P. vivax* og *P. ovale* eller *P. malariae* og er et langsomt virkende antiinflammatorisk/antireumatisk middel. Hydroxychloroquin (et 4‑aminoquinolin) er et malariamiddel, som kombinerer hurtig skizontocid virkning i blodet med en vis gametocytocid aktivitet.

Virkningsmekanisme

Hydroxychloroquin har flere farmakologiske egenskaber, som kan medvirke til den terapeutiske effekt. De omfatter interaktion med sulfidrylgrupper, modulation af enzym-aktiviteter (inklusive fosfolipase, NADH-cytokrom C‑reduktase, kolinesterase, proteaser og hydrolaser), binding til DNA, stabilisering af lysomale membraner, hæmning af prostaglandindannelse, polymornukleære cellers kemotaksi og fagocytose, mulig interferens med monocytternes produktion af interleukin‑1 og hæmning af frigivelse af super-oxid fra neutrofile celler. Det er sandsynligt, at både virkningen på malaria og reumatisk sygdomsaktivitet kan skyldes præparatets koncentration samt forhøjet pH i de intracellulære sure vesikler.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration, opnås maksimal plasma- og blodkoncentration efter ca. 3 til 4 timer. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 79 % (SD 12 %) under fastende forhold. Mad modificerer ikke den orale biotilgængelighed af hydroxychloroquin.

Fordeling

Hydroxychloroquin har et stort fordelingsvolumen (5.500 l, når de vurderes fra blodkoncentrationer, 44.000 l, når de vurderes fra plasmakoncentrationer), grundet omfattende vævsakkumulering (såsom øjne, nyre, lever og lunger), og har vist sig at akkumulere i blodlegemer, med en blod-til-plasma ratio på 7,2. Cirka 50 % af hydroxychloroquin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hydroxychloroquin metaboliseres hovedsageligt til N-desethylhydroxychloroquin og to andre metabolitter, tilfælles med chloroquin, desethylchloroquin og bidesethylchloroquin. *In vitro* metaboliseres hydroxychloroquin hovedsageligt af CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6, såvel som FMO-1 og MAO-A, uden større indvirkning af en enkelt CYP eller enzym.

Elimination

Hydroxychloroquin har en multifasisk eliminationsprofil med en lang terminal halveringstiden fra 30 til 50 dage. Cirka 20 – 25 % af en hydroxychloroquin dosis, elimineres som uændret produkt i urinen. Ved gentagen oral administration af 200 mg og 400 mg hydroxychloroquinsulfat én gang dagligt hos voksne patienter med lupus eller reumatoid artrit, var de gennemsnitlige *steady state*-koncentrationer henholdsvis 450 – 490 ng/ml og 870 – 970 ng/ml i blodet.

Farmakokinetikken for hydroxychloroquin ser ud til at være lineær i det terapeutiske dosisinterval på 200 til 500 mg/dag.

Farmakokinetiske interaktioner

*Virkningen af hydroxychloroquin på andre lægemidler*

*In vitro* har hydroxychloroquin intet potentiale til hæmme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. *In vitro* hæmmer hydroxychloroquin CYP2D6 og CYP3A4. Et interaktionsstudie har vist, at hydroxychloroquin er en svag CYP2D6-hæmmer (se pkt. 4.5).

*In vitro* har hydroxychloroquin intet signifikant potentiale til at inducere CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

*In vitro* hæmmer hydroxychloroquin ikke signifikant de vigtigste transporter BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3.

Hydroxychloroquin hæmmede ved høje koncentrationer P-gp (se pkt. 4.5).

*In vitro* har hydroxychloroquin potentiale til at hæmme OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2-K transportører.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion forventes ikke at ændre farmakokinetikken for hydroxychloroquin signifikant hos patienter med nedsat nyrefunktion, da hydroxychloroquin hovedsageligt metaboliseres og kun 20 – 25 % af en hydroxychloroquin dosis elimineres som uændret produkt i urinen. Hydroxychloroquin-eksponeringen kan stige op til 46 % hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for hydroxychloroquin er ikke blevet evalueret i et specifikt PK-studie. Idet hydroxychloroquin hovedsageligt metaboliseres, forventes hydroxychloroquin-eksponeringen at stige hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4.).

Ældre

Den begrænsede tilgængelige data for ældre patienter med reumatoid artrit tyder på, at hydroxychloroquin-eksponeringen forbliver i samme interval, som det er observeret hos yngre patienter.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for hydroxychloroquin er ikke fastlagt hos børn under 18 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Baseret på de udførte studier vurderes hydroxychloroquin ikke at være genotoksisk. Der foreligger ingen relevante non-kliniske studier om hydroxychloroquins karcinogenicitet.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ingen data om hydroxychloroquins effekt på fertiliteten.

Efter 30 dages oral behandling med 5 mg/dag chloroquin viste et studie udført med hanrotter et fald i testosteronniveauer, vægten af testikler, bitestikler, sædblære og prostata. I et andet studie udført med rotter faldt fertilitetsraten ligeledes efter 14 dages intraperitoneal behandling med chloroquin 10 mg/kg/dag.

Hydroxychloroquin passerer placenta. Der er begrænsede data om hydroxychloroquins teratogenicitet. Peri-/postnatale udviklingsstudier hos dyr er ikke entydige.

Chloroquin er teratogent hos rotter efter administration ved doser mellem 250 og 1.500 mg/kg (som reference er den humane dosis 250 mg/dag, hvilket svarer til en dosis på 4 mg/kg), hvilket viser en føtal dødelighed på 25 % og okulære misdannelser hos 45 % af fostrene ved 1.000 mg/kg. Der er ikke beskrevet nogen gruppe uden teratogen effekt.

Autoradiografiske studier har vist, at chloroquin ophobes i øjnene og ørerne, når det administreres ved starten eller i slutningen af drægtigheden.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Majsstivelse

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Silica kolloid, vandfri

Polysorbat 80 (E433)

Tørret majsstivelse

Talcum (E553b)

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig PVC/aluminium blisterpakning.

Pakningstørrelser: 100 og 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

23632 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69560

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-