

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxiklorin 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Oxiklorin 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 mg:n tabletti sisältää 100 mg:aa hydroksiklorokiinisulfaattia.  
Yksi 300 mg:n tabletti sisältää 300 mg:aa hydroksiklorokiinisulfaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.  
100 mg tabletissa on 30 mg:aa laktoosimonohydraattia.  
300 mg tabletissa on 90 mg:aa laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 100 mg tabletilla n. 7 mm ja 300 mg tabletilla n. 11 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Aikuiset:
- Nivelreuma.
- Diskoidi ja systeeminen lupus erythematosus.
- Valoherkkyyshottumat.

Pediatriset potilaat:

- Lastenreuma (yhdistettynä muihin hoitoihin).
- Diskoidi ja systeeminen lupus erythematosus.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Hoidossa käytetään pienintä tehokasta annosta, yleensä 4–6 mg/kg/vrk. Ihannepainoa kohti laskettu vuorokausiannos ei saa ylittää 6,5 mg/kg. Oxiklorin otetaan mieluiten aterian yhteydessä.

Aikuiset:

Yleensä 200–400 mg/vrk, hoidon alussa voi antaa 400–600 mg/vrk 4–6 viikon ajan hoitovasteen saamisen nopeuttamiseksi, jolloin vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen antokertaan.

*Pediatriset potilaat*

Annos 5–6 mg/kg/vrk. Ihannepainoa kohti laskettu vuorokausiannos ei saa ylittää 6,5 mg/kg.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Porfyria.
- Psoriaasi.
- Retinopatia.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, 4-aminokinoliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroksiklorokiinin annosta on pienennettävä; annos on korkeintaan 75 mg/vrk kun kreatiniinipuhdistuma ( $C_{cr}$ ) on 20–50 ml/min, 50 mg/vrk kun  $C_{cr}$  on 10–20 ml/min. Hydroksiklorokiinia ei pidä käyttää lainkaan, kun  $C_{cr}$  on alle 10 ml/min.

Hydroksiklorokiini kertyy maksaan ja maksatoksisuutta saattaa esiintyä. Maksa-arvojen satunnaista tarkistamista suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulisi noudattaa potilailla, joilla on todettu maksan vajaatoimintaa tai mikäli potilas saa muita maksan toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita tai jos potilas on alkoholisti.

Perusteellinen oftalmologinen tutkimus on syytä tehdä ennen hydroksiklorokiinihoidon aloittamista, vuosittain hoidon kestäessä ja mahdollisten näköhäiriöiden ilmaantuessa. Jos tutkimuksessa havaitaan retinopatian oireita, hoito on keskeytettävä.

Hydroksiklorokiinia saaneilla potilailla on raportoitu mahdollisesti pysyviä sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia kuten kardiomyopatiaa, johtumishäiriöitä sekä rytmihäiriöitä kuten QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9). Potilasta on seurattava sydänhaittojen merkkien ja oireiden varalta (esim. johtumishäiriöt) ja hoito on lopetettava, jos sydänhaittoja ilmenee.

Annettaessa hydroksiklorokiinia glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutetta potevalle on noudatettava varovaisuutta hemolyyysivaaran vuoksi.

Verenkuvaa on syytä tarkistaa satunnaisesti hoidon aikana.

Sairauksien vaikeutumisen mahdollisuuden vuoksi hydroksiklorokiinihoitoa maanikoille ja epileptikoille on syytä välttää.

Varovaisuutta on noudatettava jos potilaalla on gastrointestinaalikanavan sairauksia, neurologisia sairauksia, verenkuvamuutoksia tai ihosairauksia.

Pikkulapset ovat erityisen herkkiä 4-aminokinolonien toksisille vaikutuksille (ks. kohta 4.9). Potilasta on varoitettava, että tabletit on pidettävä lasten ulottumattomissa.

Hydroksiklorokiinin on osoitettu aiheuttavan vaikeaa hypoglykemiaa sekä diabetespotilailla että potilailla, joilla ei ole verensokeria alentavaa lääkitystä. Vaikeaan hypoglykemiaan voi liittyä hengenvaarallinen tajunnan menetys. Potilaita on varoitettava hydroksiklorokiinihoitoon liittyvästä hypoglykemian riskistä ja kerrottava hypoglykemiaan viittaavista merkeistä ja oireista. Jos potilaalla ilmenee hoidon aikana hypoglykemiaan viittaavia oireita, verensokeri on mitattava ja hoito arvioitava tarvittaessa uudelleen. Hypoglykemian riski on huomioitava etenkin hoidettaessa diabeetikoita, joilla on verensokeria alentava lääkitys (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

#### Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Muiden lääkeaineiden vaikutukset hydroksiklorokiinin farmakokinetiikkaan

- Antasidit ja kaoliini vähentävät 4-aminokinoliinien imeytymistä. Antasidit suositellaan otettavaksi aikaisintaan 4 tuntia ennen tai jälkeen Oxiklorinin.
- Simetidiini saattaa estää hydroksiklorokiinin metaboliaa.

### Hydroksiklorokiinin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

- Hydroksiklorokiini lisää plasman metotreksaattipitoisuutta, kombinaatiohoidossa metotreksaatin haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
- Hydroksiklorokiinin käyttö voi nostaa digoksiinin ja metoprololin pitoisuuksia plasmassa.
- Hydroksiklorokiini kuuluu 4-aminokinoliinien ryhmään. Tämän ryhmän lääkkeet voivat nostaa samanaikaisesti käytetyn siklosporiinin pitoisuutta.

### Muut yhteisvaikutukset

- Hydroksiklorokiinin käytön yhteydessä on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.4). Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos hydroksiklorokiinia käytetään yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa, sillä additiivinen QT-aikaa pidentävä vaikutus voi johtaa hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus on tarkistettava ennen lääkkeen määräystä.
- Hydroksiklorokiini voi alentaa verensokeria ja siten tehostaa insuliinin ja suun kautta otettavien verensokeria alentavien lääkkeiden kuten esim. glibenklamidin vaikutusta (ks. kohta 4.4 ja 4.8).
- Kullan käyttö samanaikaisesti 4-aminokinoliinien kanssa saattaa lisätä ihoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaraa.
- Klorokiinin hermo-lihas salpaus voimistuu aminoglykosidien vaikutuksesta. Tämä riski on huomioitava myös hydroksiklorokiinia käytettäessä.
- Auringonvalo lisää 4-aminokinoliinihoitoon liittyvän retinopatian vaaraa.
- Yhteiskäytössä karbamatsepiinin ja valproaatin teho voi heikentyä.
- Yhteiskäytössä sekä hydroksiklorokiinin että penisillamiinin (reumalääke) teho voi heikentyä.
- Hydroksiklorokiini saattaa heikentää neostigmiinin ja pyridostigmiinin tehoa.
- Rabiesrokotteiden aiheuttama immunoresponsio saattaa heikentyä yhteiskäytössä hydroksiklorokiinin kanssa
- Mahdollinen additiivinen vaikutus on huomioitava, jos potilaalla on muu samanaikainen lääkitys, johon liittyy retinopatian riski (esim. tamoksifeeni).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Hydroksiklorokiini läpäisee istukan ja teratogeenisiä vaikutuksia on raportoitu hoidon aikana. Raskaana olevilla systeemistä lupus erythematosusta (SLE) sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa anomalioiden esiintyvyyden (n. 2 %) ei osoitettu liittyvän hydroksiklorokiiniin. SLE-potilailla hydroksiklorokiinihoidon keskeyttäminen raskauden aikana saattaa pahentaa tautia. Tästä johtuen hydroksiklorokiinin käyttöä nivelreuma ja SLE-potilailla on harkittava tapauskohtaisesti vaikka valmiste yleensä on kontraindisoitu raskauden aikana.

### Imetys

Hydroksiklorokiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Oxiklorin on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydroksiklorokiinilla ei yleensä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Toisinaan ilmaantuvat keskushermostohaittavaikutukset ja huimaus sekä pitkäaikaishoidossa ilmaantuvat näköhaittavaikutukset voivat kuitenkin heikentää ajo- ja koneenkäyttökykyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Hydroksiklorokiinin haittavaikutuskirjo on samankaltainen kuin klorokiinin. Retinopatian ja sarveiskalvon samentumien vaara on kuitenkin pienempi kuin klorokiiniä käytettäessä.

Hydroksiklorokiinin pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa retinopatiaa. Se voi varhaisvaiheessa korjaantua, mutta on myöhemmin yleensä palautumaton. Vaurio voi aluksi olla oireeton, myöhemmin voi ilmentyä näön sumenemista, värinäön heikentymistä sekä ajoittaisia tai pysyvämpiä näkökenttäpuutoksia. Retinopatian riski on vähäinen, kun vuorokausiannos on pienempi kuin 6,5 mg/kg ihannepainoa kohden laskettuna ja hoito kestää korkeintaan 10 vuotta. Retinopatia voi pahentua vielä hoidon keskeyttämisen jälkeen. Pitkäaikaishoidossa hydroksiklorokiinin sarveiskalvokertymiä ilmentyy noin 10 %:lle hoidetuista. Ne ovat reversiibeileitä ja yleensä oireettomia. Hoidon alkuun voi liittyä akkommodaatiovaikeutta.

Pahoinvointi ja vatsakivut ovat melko tavallisia, ripulia voi ilmetä. Maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia voi vähentää ottamalla lääkkeen ruokailun yhteydessä.

Haittavaikutuksien yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi, trombositopenia, neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		Porfyria	Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Ärtynisyys, mielialan vaihtelu		Ahdistuneisuus, masentuneisuus, sekavuus, psykoottiset oireet	Itsetuhoinen käyttäytyminen
Hermosto	Päänsärky, huimaus, väsymys		Neuromyopatia, kouristukset	Eksstrapyramidaali oireet kuten dystonia, dyskinesia ja vapina
Silmät	Akkommodaatiohäiriöt, näön sumeneminen/hämärtyminen, näkökenttäpuutos, sarveiskalvokertymä	Retinopatia, johon voi liittyä pigmenttimuutoksia ja näkökenttäpuutoksia	Epänormaali värinäkö	Makulopatia ja makuladegeneraatio (voivat olla pysyviä)
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kuulon heikkeneminen, hermostoperäiset kuulovauriot	
Sydän			Kardiomyopatia	Johtumishäiriöt, QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien

				takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina				Bronkospasmi
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, vatsakipu	Ripuli	Oksentelu	
Maksa ja sappi			Maksan toiminnan häiriöt, hepatiitti	Fulminantti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottumat, psoriaasi, kutina, limakalvojen ja ihon pigmentoitu- minen, hiusten vaaleneminen, kaljuuntuminen	Valoherkkyys, vitiligo, erythema multiforme, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Akuutti yleistynyt eksantematootti- nen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, kesivä ihottuma, urtikaria,
Luusto, lihakset ja sidekudos		Myopatia, sensomotoriset häiriöt		Lihashyökkös

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostuksesta johtuvia kuolemia on kuvattu. 4-aminokinolonien yliannostus on vaarallista etenkin pikkulapsille. Jopa 1–2 gramman yliannostus on johtanut kuolemaan. Akuutin yliannostuksen tavallisia oireita ovat jopa minuuttien kuluessa ilmaantuva päänsärky, huimaus, tajunnan häiriöt, kouristukset, tinnitus, väsyneisyys, näköhäiriöt, pahoinvointi ja ripuli. Verenkierron ja hengityksen lama voi kehittyä nopeasti. QRS-kompleksin leventyminen, hitaat rytmihäiriöt, eteis-kammiokatkos, nodaalinen rytmi, kammiotakykardia, kammiovärinä ja asystole ovat mahdollisia. Vakavat rytmihäiriöt voivat kestää useita vuorokausia. Aivopaineen nousua, hypokalemiata, hypokalsemiaa ja metabolista asidoosia on raportoitu. Kuolema seuraa usein 1–3 tunnissa.

### Hoito

Lääkehiiltä on annettava nopeasti ja riittävästi (50–100 g). Tämä estää tehokkaasti hydroksiklorokiinin imeytymistä. Maha- ja suolenhuuhtelu voivat vähentää imeytymistä. Hemoperfuusio voi hieman nopeuttaa eliminaatiota, tehostetun diureesin teho on vähäinen, dialyysihoidolla ei voida nopeuttaa hydroksiklorokiinin poistumista. Diatsepaami (ad 2 mg/kg *i.v.*, hengityslaman vaara!) ja adrenaliini

(200 nanog/kg/minuutti) lieventävät klorokiinin ja todennäköisesti myös hydroksiklorokiinin sydäntoksisuutta. Hypotensioon voidaan käyttää myös dopamiinia ja noradrenaliinia. Muuten hoito on oireenmukaista. On syytä varautua sydämen tahdistukseen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet, aminokinoliinijohdokset, ATC-koodi: P01BA02.

Hydroksiklorokiini pienentää reumatekijän ja kiertävien immuunikompleksien määrää. Sen täsmällistä vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta se sitoutuu voimakkaasti DNA:han sekä vähentää interleukiini 1:n tuotantoa ja valkosolujen kemotaksista. Vapaiden radikaalien neutraloinnista, lyttisten entsyymien vapautumisen vähentymisestä, fosfolipaasi A2:n inhibitiosta ja imusolujen proliferaation ja vasta-aineentuoton estosta on viitteitä. Kliinisesti hydroksiklorokiini vähentää artriitin oireita ja hidastaa taudin etenemistä. Se on tehokas varsinkin nivelreuman varhaisvaiheessa ja nonerosiivisessa taudissa. Edullinen vaikutus ilmaantuu hitaasti, useiden kuukausien kuluessa. Hydroksiklorokiini myös vähentää sekä diskoidia että systeemistä lupusta sairastavien ja valoihottumaa potevien oireita.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Hydroksiklorokiini imeytyy lähes täydellisesti suun kautta otettuna. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70–80 %. Hydroksiklorokiini saattaa metaboloitua polymorfisen CYP 2D6-entsyymin välityksellä; metaboliitit ovat desetyylihydroksiklorokiini, desetyyliklorokiini ja bisdesetyyliklorokiini. Hydroksiklorokiini jakaantuu elimistössä laajalle, mutta hitaasti. Se kertyy erityisesti silmän sädekehään ja suonikalvoon, jossain määrin myös pernaan, keuhkoihin, maksaan ja munuaisiin. Hydroksiklorokiini eliminoituu sekä maksan että munuaisten kautta. Sen puoliintumisaika on noin 40 vrk.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hydroksiklorokiini ei lisää kasvainten vaaraa. Sen LD<sub>50</sub> on hiirelle 1,9 g/kg *p.o.* ja 45 mg/kg *i.v.*

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Talkki

Magnesiumstearaatti

Liivate

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE-tölkki ja HDPE-suljin, 100 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

100 mg tabletti: 7289  
300 mg tabletti: 7290

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.1976  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.4.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxiklorin 100 mg tablett, filmdragerad

Oxiklorin 300 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 100 mg tablett innehåller 100 mg hydroxiklorokinsulfat.

En 300 mg tablett innehåller 300 mg hydroxiklorokinsulfat.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

En 100 mg tablett innehåller 30 mg laktosmonohydrat.

En 300 mg tablett innehåller 90 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, diameter ca 7 mm för 100 mg tabletter och ca 11 mm för 300 mg tabletter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Vuxna:
- Reumatoid artrit.
- Diskoid och systemisk lupus erythematosus.
- Ljuseksem.

Pediatrik population:

- Juvenil reumatoid artrit (i kombination med andra behandlingar).
- Diskoid och systemisk lupus erythematosus.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Lägsta effektiva dos ska användas, vanligtvis 4–6 mg/kg/dygn. Dygnsdosen får inte överstiga 6,5 mg/kg baserat på idealvikt. Oxiklorin tas helst i samband med måltid.

Vuxna:

Vanligtvis 200–400 mg/dygn. I början av behandlingen kan patienten ges 400–600 mg/dygn i 4–6 veckor för att uppnå ett snabbare behandlings svar, men i sådana fall ska dygnsdosen delas upp på två administreringstillfällen.

*Pediatrik population*

Dosen är 5–6 mg/kg/dygn. Dygnsdosen får inte överstiga 6,5 mg/kg baserat på idealvikt.



### 4.3 Kontraindikationer

- Porfyri.
- Psoriasis.
- Retinopati.
- Svårt nedsatt njurfunktion.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, 4-aminokinoliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Dosen av hydroxiklorokin ska minskas vid nedsatt njurfunktion; dosen får vara högst 75 mg/dygn om kreatininclearance ( $C_{cr}$ ) är 20–50 ml/min, 50 mg/dygn om  $C_{cr}$  är 10–20 ml/min. Hydroxiklorokin ska inte användas om  $C_{cr}$  är under 10 ml/min.

Hydroxiklorokin ackumuleras i levern och levertoxicitet kan förekomma. Sporadisk kontroll av levervärden rekommenderas. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion, hos patienter som behandlas med andra läkemedel som påverkar levern och hos alkoholister.

En grundlig ögonundersökning ska genomföras innan behandling med hydroxiklorokin påbörjas, årligen under behandling och i händelse av synstörningar. Behandlingen ska avbrytas om undersökningen visar tecken på retinopati.

Hjärtbiverkningar som eventuellt kan vara permanenta, t.ex. kardiomyopati, retledningsstörningar och arytmier såsom förlängd QT-tid och torsades de pointes (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9) har rapporterats hos patienter som fått hydroxiklorokin. Patienten ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hjärtbiverkningar (t.ex. retledningsstörningar) och behandlingen ska avbrytas om hjärtbiverkningar uppstår.

På grund av risken för hemolys ska försiktighet iakttas vid administrering av hydroxiklorokin till patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

Blodbilden ska kontrolleras sporadiskt under behandlingen.

Behandling med hydroxiklorokin ska undvikas hos patienter med mani eller epilepsi eftersom det finns en risk för försämring av sjukdomarna.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med gastrointestinala sjukdomar, neurologiska sjukdomar, förändringar i blodbilden eller hudsjukdomar.

Småbarn är särskilt känsliga för de toxiska effekterna av 4-aminokinoloner (se avsnitt 4.9). Patienten ska uppmanas att förvara tablettorna oåtkomligt för barn.

Hydroxiklorokin har visat sig orsaka svår hypoglykemi både hos patienter med diabetes och hos patienter som inte behandlas blodsockersänkande läkemedel. Svår hypoglykemi kan leda till livshotande medvetandeförlust. Patienter som behandlas med hydroxiklorokin ska varnas för risken för hypoglykemi och informeras om tecken och symtom som tyder på hypoglykemi. Patienter som uppvisar symtom som tyder på hypoglykemi under behandling ska kontrolleras med avseende på blodglukosnivå och behandlingen ska omvärderas vid behov. Risken för hypoglykemi ska beaktas särskilt hos diabetespatienter som behandlas med blodsockersänkande läkemedel (se avsnitt 4.5 och 4.8).

## Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos (se avsnitt 2). 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**

### Påverkan av andra läkemedel på farmakokinetiken för hydroxiklorokin

- Antacida och kaolin minskar absorptionen av 4-aminokinoliner. Det rekommenderas att antacida tas tidigast 4 timmar före eller efter intag av Oxiklorin.
- Cimetidin kan hämma metabolismen av hydroxiklorokin.

### Påverkan av hydroxiklorokin på farmakokinetiken för andra läkemedel

- Hydroxiklorokin ökar koncentrationen av metotrexat i plasma, biverkningarna för metotrexat kan öka vid kombinationsbehandling.
- Hydroxiklorokin kan öka koncentrationen av digoxin och metoprolol i plasma.
- Hydroxiklorokin tillhör gruppen 4-aminokinoliner. Läkemedel i denna grupp kan öka koncentrationen av ciklosporin vid samtidig användning.

### Övriga interaktioner

- Förlängd QT-tid och torsades de pointes har rapporterats vid användning av hydroxiklorokin (se avsnitt 4.4). Försiktighet ska iakttas om hydroxiklorokin används i kombination med andra läkemedel som förlänger QT-tiden, eftersom en additiv QT-förlängande effekt kan leda till livshotande arytmier, inklusive torsades de pointes. Risken för interaktion ska kontrolleras före förskrivning av läkemedlet.
- Hydroxiklorokin kan sänka blodsockret och på så sätt förstärka effekten av insulin och orala blodsockersänkande läkemedel såsom glibenklamid (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Samtidig användning av guld och 4-aminokinoliner kan öka risken för biverkningar i huden.
- Aminoglykosider förstärker den neuromuskulära blockaden av klorokin. Denna risk ska beaktas också vid användning av hydroxiklorokin.
- Solljus ökar risken för retinopati som är förknippad med 4-aminokinoliner.
- Effekten av karbamazepin och valproat kan minska vid samtidig användning.
- Vid samtidig användning av hydroxiklorokin och penicillamin (läkemedel mot reumatism) kan båda läkemedlens effekt minska.
- Hydroxiklorokin kan minska effekten av neostigmin och pyridostigmin.
- Immunsvaret på rabiesvaccin kan minska vid samtidig användning av hydroxiklorokin.
- Risken för en additiv effekt bör beaktas hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som medför en risk för retinopati (t.ex. tamoxifen).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Hydroxiklorokin passerar placenta och teratogena effekter har rapporterats under behandling. I en studie på gravida kvinnor med systemisk lupus erythematosus (SLE) sågs inget samband mellan hydroxiklorokin och förekomsten av anomalier (cirka 2 %). Hos patienter med SLE kan utsättning av hydroxiklorokin under graviditet leda till en försämring av sjukdomen. Användning av hydroxiklorokin hos patienter med reumatoid artrit eller SLE ska därför övervägas individuellt trots att läkemedlet oftast är kontraindicerat under graviditet.

### Amning

Hydroxiklorokin utsöndras i bröstmjolk. Oxiklorin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxiklorokin har oftast ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hydroxiklorokin kan ibland orsaka svindel och biverkningar på det centrala nervsystemet samt orsakar synbiverkningar vid långtidsbehandling, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för hydroxiklorokin är liknande som för klorokin. Risken för retinopati och grumling av hornhinnan är dock mindre än för klorokin.

Långtidsanvändning av hydroxiklorokin kan orsaka retinopati. I ett tidigt skede kan retinopatin vara reversibel, men senare är retinopatin oftast irreversibel. Skadan kan till en början vara asymtomatisk, men senare kan patienten utveckla dimsyn, nedsatt färgseende samt tillfälliga eller mer permanenta synfältsdefekter. Risken för retinopati är låg hos patienter som behandlas med dygnsdoser mindre än 6,5 mg/kg baserat på idealvikt i högst 10 år. Retinopatin kan försämras även efter att behandlingen avbrutits. Vid långtidsbehandling uppstår hornhinneupptag av hydroxiklorokin hos cirka 10 % av de behandlade patienterna. Förändringarna är reversibla och orsakar oftast inga symptom. Ackommodationssvårigheter kan förekomma i början av behandlingen.

Illamående och buksmärta är rätt så vanliga biverkningar, diarré kan förekomma. Gastrointestinala biverkningar kan minskas genom att ta läkemedlet i samband med en måltid.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, aplastisk anemi, agranulocytos, trombocytopeni, neutropeni	
Metabolism och nutrition	Aptitlöshet		Porfyri	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar	Irritabilitet, humörsvängningar		Ängest, depression, förvirring, psykotiska symptom	Självdestruktivt beteende
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, svindel, trötthet		Neuromyopati, kramper	Extrapyramidala symptom såsom dystoni, dyskinesi och darmingar
Ögon	Ackommodationstörningar, grumlig/suddig syn, synfältsdefekt, hornhinneupptag	Retinopati med eventuella pigmentförändringar och synfältsdefekter	Onormalt färgseende	Makulopati och makuladegeneration (eventuellt irreversibel)
Öron och balansorgan			Tinnitus, nedsatt hörsel, nervrelaterade hörselskador	
Hjärtat			Kardiomyopati	Retledningsstörningar, förlängd QT-tid och torsades de pointes
Andningsvägar,				Bronkospasm

bröstkorg och mediastinum				
Magtarmkanalen	Illamående, buksmärt	Diarré	Kräkningar	
Lever och gallvägar			Störningar i leverfunktionen, hepatit	Fulminant leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, psoriasis, klåda, pigmentering av slemhinnor och hud, blekning av hår, skallighet	Ljusöverkänslighet, vitiligo, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, fjällande utslag, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myopati, sensomotoriska störningar		Muskelsvaghet

#### 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Fall av överdosering med dödlig utgång har rapporterats. Överdoser med 4-aminokinoloner är farligt, särskilt hos småbarn. Överdoser med så lite som 1–2 g har haft dödlig utgång. Vanliga symtom vid akut överdosering inkluderar huvudvärk (redan inom några minuter), yrsel, medvetandestörningar, kramper, tinnitus, trötthet, synrubbingar, illamående och diarré. Patienten kan snabbt utveckla cirkulations- och andningssvikt. Breddökat QRS-komplex, bradyarytmier, AV-block, nodal rytm, ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och asystoli kan förekomma. Allvarliga arytmier kan kvarstå i flera dygn. Förhöjt hjärntryck, hypokalemi, hypokalcemi och metabolisk acidosis har rapporterats. Patienten avlider ofta inom 1–3 timmar.

### Behandling

Medicinskt kol ska ges omgående och i tillräckligt hög dos (50–100 g). Detta förhindrar effektivt absorptionen av hydroxiklorokin. Mag- och tarmskölning kan minska absorptionen. Elimineringen kan påskyndas något med hjälp av hemoperfusion, men forcerad diures har ringa effekt och dialys påskyndar inte elimineringen av hydroxiklorokin. Diazepam (ad 2 mg/kg *i.v.*, risk för andningsdepression!) och adrenalin (200 nanog/kg/minut) minskar klorokins och sannolikt även hydroxiklorokins hjärttoxicitet. Hypotension kan även behandlas med dopamin och noradrenalin. I övrigt är behandlingen symptomatisk. Det bör finnas beredskap till pacemakerbehandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, aminokinoliner, ATC-kod: P01BA02.

Hydroxiklorokin minskar mängden reumatoidfaktor och cirkulerande immunkomplex. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men hydroxiklorokin binder kraftigt till DNA samt minskar produktionen av interleukin 1 och leukocytär kemotaxi. Det finns indikationer på neutralisering av fria radikaler, minskad frisättning av lysosomala enzymer, hämning av fosfolipas A2, hämning av proliferation av lymfocyter och hämning av antikroppar. Ur klinisk synvinkel minskar hydroxiklorokin symtom vid artrit och fördröjer sjukdomsprogression. Det är effektivt särskilt vid ett tidigt stadium av reumatoid artrit och vid icke-erosiv sjukdom. Den gynnsamma effekten framträder långsamt inom loppet av flera månader. Hydroxiklorokin minskar också symtomen hos patienter med diskoid eller systemisk lupus eller ljuseksem.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hydroxiklorokin absorberas nästan fullständigt efter oral administrering. Den absoluta biotillgängligheten är 70–80 %. Hydroxiklorokin metaboliseras eventuellt via det polymorfiska CYP 2D6-enzymet; metaboliterna är desetylhydroxiklorokin, desetylchlorokin, bisdesetylchlorokin. Hydroxiklorokin har en omfattande, men långsam distribution i kroppen. Det ackumuleras särskilt i ögats ciliarkropp och åderhinna och i viss mån även i mjälten, lungorna, levern och njurarna. Hydroxiklorokin elimineras via både levern och njurarna. Halveringstiden är cirka 40 dagar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hydroxiklorokin ökar inte risken för tumörer. LD<sub>50</sub> hos möss är 1,9 g/kg *p.o.* och 45 mg/kg *i.v.*

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Talk  
Magnesiumstearat  
Gelatin

#### Filmdragering

Hypromellos  
Propylenglykol  
Talk  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk och HDPE-förslutning, 100 tabletter.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg tablett: 7289

300 mg tablett: 7290

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1.9.1976

Datum för den senaste förnyelsen: 11.4.2007

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.2.2020