

# 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:

100 mg tabletissa on 28,5 mg laktoosia (monohydraattina).  
300 mg tabletissa on 85,5 mg laktoosia (monohydraattina).

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:aa/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:aa/kg.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Porfyria.
- Psoriaasi.
- Retinopatia.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, 4-aminokinoliineille 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.

#### Maksatoksisuus

Hydroksiklorokiini kertyy maksaan ja maksatoksisuutta saattaa esiintyä. Vakavia lääkkeen aiheuttamia maksavaurioita (DILI), mukaan lukien maksasoluvaurio, kolestaattinen maksavaurio, akuutti hepatiitti, sekamuotoinen hepatosellulaarinen/kolestaattinen maksavaurio ja fulminantti maksan vajaatoiminta (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset), on raportoitu hydroksiklorokiinin käytön aikana. Riskitekijöihin voivat kuulua ennestään olemassa oleva maksasairaus tai altistavat tilat, kuten uroporfyriinogeenidekarboksylaasin puutos tai samanaikainen maksatoksinen lääkitys.

Välitön kliininen arviointi ja maksan toimintakokeet ovat tarpeen, jos potilas kertoo oireista, jotka voivat viitata maksavaurioon. Jos potilaalla on merkittäviä maksan toiminnan poikkeavuuksia (ks. kohta 4.8), lääkärin on arvioitava hyötyjä/riskejä, jotka aiheutuvat hoidon jatkamisesta.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on alkoholisti.

#### Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen uudelleenaktivoitumista on raportoitu potilailla, joita on hoidettu hydroksiklorokiinilla yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa.

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

Hydroksiklorokiiniä 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 hemolyysivaaran 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).

#### Itsemurhakäyttäytyminen ja psyykkiset häiriöt

Itsemurhakäyttäytymistä ja psyykkisiä häiriöitä on ilmoitettu joillakin potilailla, joita on hoidettu hydroksiklorokiinilla (ks. kohta 4.8). Psyykkiset haittavaikutukset ilmenevät yleensä ensimmäisen kuukauden kuluessa hydroksiklorokiinihoidon aloittamisesta. Niitä on ilmoitettu myös potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut psyykkisiä häiriöitä. Potilaita on neuvottava hakeutumaan nopeasti hoitoon, jos heillä on psyykkisiä oireita hoidon aikana.

#### Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Hydroksiklorokiinihoidon aikana ilmenneistä vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, mukaan lukien yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), on tehty ilmoituksia. Potilaat, joilla ilmenee vakavia ihoreaktioita, voivat tarvita sairaalahoitoa, koska nämä haitat voivat olla hengenvaarallisia ja johtaa kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy vakaviin ihoreaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita, hydroksiklorokiinihoito on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

#### Apuaineet

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

### **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 lääkkeitä 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).
- Kallan käyttö samanaikaisesti 4-aminokinoliinien kanssa saattaa lisätä ihoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaraa.
- Klorokiinin hermo-lihassalpaus 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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Väestöpohjainen kohorttitutkimus sisälsi tiedot 2 045 raskaudenaikaisesta hydroksiklorokiinialtistuksesta. Tutkimuksen tiedot viittaavat siihen, että suhteellinen riski (RR) kasvoi hieman synnynnäisille epämuodostumille, jotka liittyvät hydroksiklorokiinialtistukseen ensimmäisellä raskauskolmanneksella (n = 112 tapausta). Kun vuorokausiannos oli  $\geq 400$  mg, RR oli 1,33 (95 % CI, 1,08–1,65). Kun vuorokausiannos oli  $< 400$  mg, RR oli 0,95 (95 % CI, 0,60–1,50).

Rakenteellisesti sukua olevalla klorokiinilla tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta emon saamalla suurilla annoksilla. Ihmisillä hydroksiklorokiini läpäisee istukan ja hydroksiklorokiinin pitoisuudet sikiön veressä ovat samankaltaiset kuin äidillä. Hydroksiklorokiinia on vältettävä raskauden aikana, paitsi silloin kun lääkärin arvion mukaan yksilölliset mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Jos hydroksiklorokiinihoito on tarpeen raskauden aikana, on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Jos hoitoa jatketaan raskauden aikana, hydroksiklorokiinin turvallisuusprofiili, erityisesti silmään kohdistuvat haittavaikutukset on otettava huomioon lapsen seurannassa.

##### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hydroksiklorokiinilla ei yleensä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 ilmaantuu 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 esiintyvyyden arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi, trombositopenia, neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruoka-haluttomuus		Porfyria	Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Ärtyneisyys, mielialan vaihtelu			Itsemurha-käyttäytyminen, psykoosi, masennus, hallusinaatiot, ahdistus, kiihtymys, sekavuus, harhaluulot, mania ja unihäiriöt
Hermosto	Päänsärky, huimaus, väsymys		Neuromyopatia, kouristukset	Ekstrapyramidaalioireet, kuten dystonia, dyskinesia ja vapina
Silmät	Akkommodaatiohäiriöt, näön sumeneminen/hämärtyminen, näkökenttäpuutos, sarveiskalvokertymä	Retinopatia, johon voi liittyä pigmentti-muutoksia 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 välikarsina				Bronkospasmi
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, vatsakipu	Ripuli	Oksentelu	
Maksa ja sappi			Maksan toiminnan häiriöt	Lääkkeen aiheuttama maksavaurio (DILI), mukaan lukien maksasoluvaurio, kolestaattinen

				maksavaurio, akuutti hepatiitti, sekamuotoinen heptosellulaarinen/ kolestaattinen maksavaurio ja fulminantti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottumat, psoriaasi, kutina, limakalvojen ja ihon pigmentoituminen, hiusten vaaleneminen, kaljuuntuminen	Vitiligo	Angioedeema, urtikaria, erythema multiforme, valoherkkyys, kesivä dermatiitti, Sweetin oireyhtymä ja vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, ks. kohta 4.4*
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Myopatia, sensomotoriset häiriöt		Lihashyökköus

\*Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) on erotettava psoriaasista, vaikka hydroksiklorokiini saattaa pahentaa psoriaasia. Siihen voi liittyä kuumetta ja hyperleukosytoosia. Hoitotulos on yleensä suotuisa, kun hydroksiklorokiinihoito lopetetaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 nonerosiivisissa 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**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

100 mg:n tabletti: 7289

300 mg:n tabletti: 7290

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.1976

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.4.2007



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.3.2023

# 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:

En 100 mg tablett innehåller 28,5 mg laktos (i form av monohydrat).

En 300 mg tablett innehåller 85,5 mg laktos (i form av monohydrat).

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.

Pediatrisk 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 behandlingssvar, men i sådana fall ska dygnsdosen delas upp på två administreringstillfällen.

#### *Pediatrisk 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.

#### Hepatotoxicitet

Hydroxiklorokin ackumuleras i levern och levertoxicitet kan förekomma. Allvarliga fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI), inklusive hepatocellulär skada, kolestatisk leverskada, akut hepatit, hepatocellulär/kolestatisk leverskada av blandform samt fulminant leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med hydroxiklorokin.

Risikfaktorer kan inkludera leversjukdom i anamnesen eller predisponerande tillstånd, såsom brist på uroporfyrinogendekarboxylas eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel.

Omedelbar klinisk utvärdering och kontroll av leverfunktionsprover bör göras hos patienter som rapporterar symtom som kan tyda på leverskada. Om patienten har signifikanta abnormaliteter av leverfunktionen (se avsnitt 4.8), ska läkaren bedöma fördelarna/riskerna med fortsatt behandling.

Särskild försiktighet ska iaktas hos alkoholister.

#### Reaktivering av hepatit B

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

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 iaktas 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 iaktas 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).

#### Självmondsbeteende och psykiska störningar

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

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

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

#### 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

Data från en populationsbaserad kohortstudie inklusive 2 045 graviditeter exponerade för hydroxiklorokin tyder på en liten ökning av den relativa risken (RR) för medfödda missbildningar associerade med hydroxiklorokinexponering under den första trimestern (n = 112 händelser). För en daglig dos på  $\geq 400$  mg var RR 1,33 (95 % CI, 1,08–1,65). För en daglig dos på  $< 400$  mg var RR 0,95 (95 % CI, 0,60–1,50).

Djurstudier med strukturellt besläktat klorokin har visat reproduktionstoxicitet vid höga maternella doser. Hydroxiklorokin passerar placenta hos människa, och koncentrationerna i blodet hos fostret liknar de hos modern. Hydroxiklorokin ska undvikas under graviditet, om inte läkaren bedömer att den möjliga individuella nyttan överväger eventuella risker. Om behandling med hydroxiklorokin är nödvändig under graviditet, ska den lägsta effektiva dosen användas. Vid långvarig behandling under graviditeten bör hydroxiklorokins säkerhetsprofil, särskilt oftamologiska biverkningar, beaktas vid övervakningen av barnet.

##### Amning

Hydroxiklorokin utsöndras i bröstmjölk. 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 försämrats 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 symtom. 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			Självmoordsbeteende, psykos, depression, hallucinationer, ångest, oro, förvirring, vanföreställningar, mani och sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, svindel, trötthet		Neuromyopati, kramper	Extrapyramidala symtom såsom dystoni, dyskinesi och darrningar
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, bröstorg och mediastinum				Bronkospasm
Magtarmkanalen	Illamående, buksmärta	Diarré	Kräkningar	
Lever och gallvägar			Störningar i leverfunktionen	Läkemedelsinducerad leverskada (DILI), inklusive hepatocellulär skada, kolestatisk leverskada, akut hepatit, hepatocellulär/kolestatisk leverskada av blandform och fulminant leversvikt

Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, psoriasis, klåda, pigmentering av slemhinnor och hud, blekning av hår, skallighet	Vitiligo	Angioödem, urtikaria, erythema multiforme, fotosensibilitet, exfoliativ dermatit, Sweets syndrom och allvarliga hudbiverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), se avsnitt 4.4*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myopati, sensomotoriska störningar		Muskelsvaghet

\*AGEP måste särskiljas från psoriasis, dock kan hydroxiklorokin utlösa anfall av psoriasis. Det kan vara associerat med feber och hyperleukocytos. Utgången är oftast gynnsam efter utsättande av hydroxiklorokin.

#### 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 tarmsköljning 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 symtomatisk. 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 lytiska enzymer, hämning av fosfolipas A2, hämrad proliferation av lymfocyter och hämrad produktion 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**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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**

29.3.2023