

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Plaquenil 200 mg, filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Laktos 35 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Pediatrik population

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Reumatoid artrit:

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

Lupus erythematosus:

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

Polymorft ljuseksem:

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

Pediatrik population

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

4.3 Kontraindikationer

Retinopati, synfältsförändringar oavsett genes, hörselnervskador samt känd överkänslighet mot 4-aminokinoliner. Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Porfyri och psoriasis, då det föreligger stor risk för att dessa tillstånd förvärras.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Försiktighet bör även iakttas vid samtidig behandling med insulin eller andra antidiabetika, se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Då långtidsbehandling kan ge retinaförändringar och i sällsyntare fall möjligen även neurogena hörselskador, bör preparatet ej utan särskilda skäl ges till patienter med preexisterande syn- respektive hörselskador. Samtidig medicinering med andra substanser med melaninaffinitet bör undvikas. Försiktighet och eventuell dosreduktion bör övervägas hos patienter med leversjukdom (ackumulation i levern), njursjukdom (ökad risk för retinopati), patienter med läkemedel som man vet påverkar dessa organ samt patienter med benmärgsdepression.

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

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

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

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

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

Behandlingen ska genast avbrytas om synrubbningar uppträder, och patienten följas upp noggrant med avseende på eventuell försämring. Retinaförändringar (och synfältsrubbningar) kan försämrans även efter att terapin upphört (Se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av hydroxiklorokin och läkemedel kända för att inducera retinal toxicitet, såsom tamoxifen, rekommenderas ej.

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

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

Självmondsbeteende har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxiklorokin.

Barn under 6 år eller 35 kg bör inte behandlas med Plaquenil p.g.a. risken för oavsiktlig överdosering. Tabletten saknar brytskåra och är därför inte användbar för lägre kroppsvikt.

Överdoserings med 4-aminokinoliner är farligt, i synnerhet hos barn som är särskilt känsliga för denna grupp av läkemedel, se avsnitt 4.9. Patienterna bör därför uppmanas att förvara Plaquenil oåtkomligt för barn.

Hydroxiklorokin har visat sig orsaka svår hypoglykemi innefattande medvetandeförlust som kan vara livshotande hos patienter som behandlas med och utan antidiabetiska läkemedel. Patienter som behandlas med hydroxiklorokin ska varnas för risken för hypoglykemi och åtföljande kliniska tecken och symtom. Patienter som uppvisar kliniska symtom som tyder på hypoglykemi under behandling med hydroxiklorokin bör kontrolleras med avseende på blodglukosnivå och behandlingen bör utvärderas vid behov.

Hydroxiklorokin kan förlänga QT-intervallet hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervall. Hydroxiklorokin

ska användas med försiktighet hos patienter med medfött eller dokumenterat, förvärvat långt QT-syndrom och/eller med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet såsom:

- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt)
- proarytmiska tillstånd, t.ex. bradykardi (<50 per minut)
- anamnes på kammararytmi
- obehandlad hypokalemi och/eller hypomagnesemi
- samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), detta kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier.

QT-förlängningen kan öka med stigande koncentration av läkemedlet, därför ska den rekommenderade dosen inte överskridas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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

Fall av kardiomyopati, resulterande i hjärtsvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med Plaquenil (se avsnitt 4.8 och 4.9). Klinisk monitorering av tecken och symtom på kardiomyopati rekommenderas och Plaquenilbehandlingen ska avbrytas om kardiomyopati utvecklas. Kronisk toxicitet bör övervägas när retledningsrubbningar (grenblock/atRIOventrikulärt hjärtblock) samt biventrikulär hypertrofi diagnostiseras (se avsnitt 4.8).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med hydroxiklorokin och digoxin kan resultera i ökad koncentration av digoxin i serum. Digoxin i serum bör därför följas vid samtidig behandling av digoxin och hydroxiklorokin.

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

Hydroxiklorokin ska användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, antipsykotika, vissa antibiotika p.g.a. ökad risk för ventrikulära arytmier (se avsnitt 4.4. och 4.8). Halofantrin ska inte administreras med hydroxiklorokin.

En ökad nivå av ciklosporin i plasma har rapporterats när ciklosporin och hydroxiklorokin administrerades samtidigt.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Data från en metaanalys inkluderande mer än 400 prospektivt insamlade graviditeter med känd utgång som exponerats för hydroxiklorokin under första trimestern tyder inte på någon ökad missbildningsrisk för Plaquenil. Hydroxiklorokin passerar placenta. I djurförsök har klorokin, en strukturellt närbesläktad substans, i höga doser bland annat orsakat skelettmissbildningar.

Tillgängliga data är alltför begränsade för att man, med rimlig säkerhet, ska kunna dra slutsatsen att Plaquenil inte medför en ökad risk vid användning under graviditet. Plaquenil rekommenderas ej under graviditet om inte läkaren bedömer att den möjliga individuella nyttan överväger eventuella risker.

Amning:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör upplysas om riskerna med att hydroxiklorokin kan påverka ögats ackommodationsförmåga och orsaka dimsyn. Om detta inte är av övergående karaktär, kan en tillfällig dossänkning vara aktuell.

4.8 Biverkningar

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

Reaktionerna har rangordnats under rubrikerna för organsystemen och efter CIOMS frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Allmänna symtom

Vanliga: Trötthet, huvudvärk, yrsel.

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Urtikaria, angioödem, bronkospasm.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Anorexi

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi

Hydroxiklorokin kan förvärra porfyri.

Psykiska störningar

Vanliga: Affektlabilitet

Mindre vanliga: Nervositet

Ingen känd frekvens: Psykos, självmordsbeteende.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: epilepsi.

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

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

Ögon

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

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

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

Sällsynta: Onormalt färgseende. Reversibel pares av ögats rörelsemuskulatur.

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

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

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Tinnitus, yrsel

Sällsynta: Neurogena hörselskador efter långtidsbehandling.

Ingen känd frekvens: Hörselnedsättning

Hjärtat

Ingen känd frekvens: QT-intervallförlängning hos patienter med specifika riskfaktorer, som kan leda till arytmier (torsades de pointes, ventrikulär takykardi) (se avsnitt 4.4 och 4.9). Kardiomyopati, vilken kan resultera i hjärtsvikt och i vissa fall dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, uppkördhet, magkramper, magsmärta.

Vanliga: Diarré, kräkningar.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Onormala leverfunktionstester.

Sällsynta: Leverpåverkan

Ingen känd frekvens: Fulminant leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

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

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

Ingen känd frekvens: Blåsor inkluderande erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom), fotosensibilitet och exfoliativ dermatit. Akut generaliserat exantematös pustulos (AGEP) måste särskiljas från psoriasis, dock kan hydroxiklorokin utlösa anfall av psoriasis. Det kan vara associerat med feber och hyperleukocytos. Utgången är oftast gynnsam efter utsättande av preparatet.

Patienter med psoriasis förefaller vara mera mottagliga för svåra hudreaktioner.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: sensorisk-motorisk störning

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

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

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

Behandling: Ventrikeltömning och kol omgående, helst ges kol allra först, en andra dos kol ges då efter ventrikeltömningen. Vuxna som intagit ≥ 4 g klorokinbas (motsvarande 6,4 g klorokinofosfat) och ankommer tidigt eller som redan uppvisar hjärttoxiska symtom

rekommenderas infusion av diazepam i hög dos, adrenalin i infusion samt kontrollerad andning. Vid blodtrycksfall, hjärtsvikt, vätska intravenöst (observera dock risken för hjärnödem), dopamin alternativt noradrenalin, adrenalin eller dobutamin. Snabbinfusion av natriumjoner och alkaliskt pH i blod (förslagsvis bikarbonattillförsel) vid breddökade QRS-komplex. Acidoskorrektion, försiktig korrektion av hypokalemi. Vid "torsade de pointes" magnesiumsulfat, isoprenalininfusion, eventuellt pacemaker. Vid terapiresistent cirkulationssvikt kan även glukagon eller amrinon prövas. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Vid kramper diazepam 5-10 (-20) mg intravenöst (barn 0,1-0,2 mg/kg). Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Malariamedel

ATC-kod: P01BA02

Plaquenil är verksamt vid behandling av kollagensjukdomar. Verkningsmekanismen är inte fullständigt utredd.

Hydroxiklorokin har ett flertal farmakologiska egenskaper vilka tycks vara av betydelse för den terapeutiska effekten. Dessa inkluderar interaktion med sulfhydrylgrupper, modulering av enzymaktiviteter (omfattar fosfolipas, NADH-cytokrom C reduktas, kolinesteras, proteas och hydrolas), bindning till DNA, stabilisering av lysosomala membraner, hämning av prostaglandinbildning, interferens med monocytarnas produktion av interleukin-1 produktion och ökning av pH i intracellulära sura vesikler. Hydroxiklorokin tolereras i allmänhet väl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hydroxiklorokin resorberas snabbt efter peroral tillförsel. Den genomsnittliga biotillgängligheten är ca 74%. Vid daglig medicinering uppnås jämviktskoncentrationer i blodet efter 3-5 veckor. Vid en underhållsdosering på 400 mg sulfat (mot svarande 310 mg bas) till vuxen uppgår jämviktskoncentrationen i plasma i regel till 0,5-0,7 mikrog/ml. Avsevärda individuella variationer kan dock förekomma. Hydroxiklorokin har en omfattande vävnadsdistribution och ackumuleras i blodkropparna och i andra vävnader såsom lever, lungor, njurar och ögon. Substansen konverteras delvis till aktiva de-etylerade metaboliter (desetyl-hydroxiklorokin, desetylchlorokin, bidesetylchlorokin) i levern och elimineras väsentligen via njurarna, varav 23-25% i oförändrad form men också via gallan. Exkretionen är långsam med en terminal halveringstid på cirka 50 dagar i helblod och 32 dagar i plasma. Utsöndringen kan påskyndas genom surgörning av urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC och aluminium.

Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6339

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1961-04-12

Förnyat godkännande: 2005-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-04