

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pimaxiro 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg hydroksyklorokinsulfat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Pimaxiro er hvite, ca. 9,5 mm runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter. Tabletten er merket med 200 på den ene siden og er uten merking på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne: Malaria, terapi og profylakse. Reumatoid artritt. Lysdermatoser. Diskoid og systemisk lupus erythematosus.

Pediatrik populasjon (≥ 6 år og ≥ 31 kg).; Behandling av juvenil idiopatisk artritt (i kombinasjon med andre behandlinger).

Diskoid og systemisk lupus erythematosus.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Reumatoid artritt

Voksne (inkludert eldre)

Initialt: 400 mg (2 tabletter) en gang daglig, enten som en enkeltdose eller delt i to doser

Behandlingen må fortsette i 6-8 uker før effekten vurderes. Ved god respons kan daglig dose reduseres etter tre måneder.

Vedlikeholdsdose: 200 mg (1 tablett) daglig. Hvis mulig, kan man senere ta 200 mg (1 tablett) hver annen dag.

Profylakse mot malaria

Dosen tas en gang i uken på samme ukedag. Behandlingen må startes en uke før ankomstdag i malariaområdet og må fortsette i minst ca. 4 uker etter at man forlater området.

Voksne: 400 mg (2 tabletter) ukentlig.

Behandling av malaria

Voksne: Startdose 800 mg (4 tabletter), etterfulgt av 400 mg (2 tabletter) etter 6 timer og deretter 400 mg (2 tabletter) daglig i 2 dager, eller i 3 dager for personer som veier mer enn 60 kg.

Systemisk og diskoid lupus erythematosus

Voksne: Startdose 400-600 mg daglig. Maksimal dose skal ikke overstige 6,5 mg/kg kroppsvekt daglig. Vedlikeholdsdose 200-400 mg daglig, enten som en enkeltdose eller delt i to doser.

Pediatrisk populasjon: Den laveste effektive dose skal gis og skal ikke overstige 6,5 mg/kg/dag basert på ideell kroppsvekt. Tabletter på 200 mg er derfor ikke egnet for bruk hos barn med en ideell kroppsvekt under 31 kg (se pkt. 4.3).

Lysdermatoser

Voksne: 400 mg (2 tabletter) en gang daglig, enten som en enkeltdose eller delt i to doser, er vanligvis tilstrekkelig. Behandlingen skal kun gis i perioder med maksimal lyseksponering.

Juvenil idiopatisk artritt

Pediatrisk populasjon

Den laveste effektive dose skal gis og skal ikke overstige 6,5 mg/kg/dag basert på ideell kroppsvekt. Tabletter på 200 mg er derfor ikke egnet for bruk hos barn med en ideell kroppsvekt under 31 kg.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, 4-aminokinolinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Psoriasis.

Retinopati, makulopati. Forstyrrelser i synsfeltet, uavhengig av årsak.

Nevrogen hørselshemming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nasjonale retningslinjer for forebygging og behandling av malaria skal følges.

Bruk ved malaria: Hydroksyklorokin er ikke effektivt mot klorokinresistente stammer av *P.falciparum*, og er heller ikke aktivt mot de pre-erytrocytte stadiene av *P.vivax*, *P.ovale* og *P.malariae*. Hydroksyklorokin kan derfor ikke forebygge sykdom når gitt som profylakse eller forebygge tilbakefall av infeksjoner forårsaket av disse organismene.

Barn: Små barn er særlig følsomme for de toksiske effektene av 4-aminokinoliner, og pasienter bør derfor oppfordres til å oppbevare Pimaxiro utilgjengelig for barn.

Må beskyttes mot direkte sollys.

Kronisk hjertetoksisitet

Tilfeller av kardiomyopati som resulterte i hjertesvikt, i enkelte tilfeller med fatalt utfall, er rapportert hos pasienter behandlet med Pimaxiro (se pkt. 4.8 og 4.9). Monitorering for tegn og symptomer på kardiomyopati er anbefalt, og Pimaxiro bør seponeres dersom kardiomyopati utvikles. Kronisk toksisitet bør mistenkes hvis ledningsforstyrrelser (grenblokk / atrioventrikulærblokk) så vel som biventrikulær hypertrofi diagnostiseres (se pkt. 4.8).

Forsiktighet utvises:

- hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos disse pasientene, og hos pasienter som bruker legemidler som kan påvirke disse funksjonene, kan det være nødvendig å redusere dosen. Spesifikke anbefalinger om dosereduksjon kan ikke gis.
- hos pasienter med alvorlige gastrointestinale lidelser.
- hos pasienter med nevrologiske sykdommer.
- hos pasienter med hematologiske sykdommer.
- hos pasienter med overfølsomhet for kinin.
- hos pasienter med ledningsforstyrrelser.
- hos pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel.
- hos pasienter med porfyri.

Hypoglykemi

Hydroksyklorokin kan forårsake alvorlig hypoglykemi inkludert tap av bevissthet som kan være livstruende hos pasienter uavhengig av om de behandles med antidiabetiske legemidler eller ikke (se pkt. 4.5 og 4.8). Pasienter som behandles med hydroksyklorokin bør advares om risikoen for hypoglykemi og informeres om kliniske tegn og symptomer. Pasienter som viser kliniske symptomer på hypoglykemi under behandling med hydroksyklorokin bør få blodsukkernivået sjekket, og det bør foretas en gjennomgang av behandlingen ved behov.

Skal ikke brukes med gullsalter eller fenylobutazon på grunn av risikoen for legemiddelindusert dermatitt.

Varighet av behandling skal ikke overstige 3 år, med mindre fordelene med behandling veier opp for risikoene.

Forlengelse av QT-tiden

Hydroksyklorokin kan forlenge QT-tiden hos pasienter med spesifikke risikofaktorer.

Hydroksyklorokin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med medfødt eller påvist QT-tid-forlengelse og/eller kjent risiko for forlengelse av QT-tid, slik som:

- hjertesykdom, for eksempel hjertesvikt eller –infarkt.
- proarytmiske lidelser, for eksempel bradykardi (<50 slag/min).
- tidligere episoder med ventrikkelarytmi.
- ubehandlet hypokalemi og/eller hypomagnesemi.
- ved samtidig behandling med midler som forlenger QT-tiden (se pkt. 4.5), da dette kan føre til økt risiko for ventrikkelarytmier.

Omfanget av forlengelse av QT-tiden kan øke med økende konsentrasjon av legemiddelet. Den anbefalte doseringen skal derfor ikke overskrides (se også pkt. 4.5 og 4.8).

Retinopati

Før oppstart av behandling bør pasienten gjennomgå en grundig øyekontroll inkludert oftalmoskopi for synsskarphet, sentralt synsfelt og fargesyn samt fundusundersøkelse. Pasienten bør deretter kontrolleres minst 1 gang i året under behandlingen.

Barn bør alltid undersøkes av en oftalmolog.

Pasienter med synsskarphet under 0,8 og pasienter som er eldre enn 65 år bør undersøkes av en oftalmolog før behandlingsstart.

Regelmessig kontroll av øynene (hver 3- 6. måned) bør gjennomføres i følgende situasjoner:

- dersom daglig dose overstiger 6,5 mg/kg ideell (mager) kroppsvekt. Bruk av reell kroppsvekt som utgangspunkt for dosering kan resultere i overdosering hos overvektige personer.
- ved kumulativ dose over 200 gram.
- ved nyresvikt.
- hos eldre.
- hos pasienter med redusert syn.

Økt risiko for toksisk retinopati er rapportert under langtidsbehandling med hydroksyklorokin i kombinasjon med tamoksifensitrat. Samtidig bruk av hydroksyklorokin og legemidler kjent for å indusere retinatoksisitet, som tamoksifen, er ikke anbefalt.

Ved synsforstyrrelser (synsskarphet, fargesyn) må behandlingen seponeres og pasienten må følges nøye med tanke på mulig forverring. Forandringer i retina (og synsforstyrrelser) kan forverres også etter seponert behandling (se pkt. 4.8).

Risiko for retinatoksisitet er i hovedsak doseavhengig. Risikoen for retinaskade er liten ved daglige doser opp til 6,5 mg/kg kroppsvekt. Doseøkning utover anbefalt døgndose gir en markert økning i risikoen for retinatoksisitet. Dersom retinopati oppstår, må behandlingen avsluttes umiddelbart.

Annen overvåkning ved langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling bør det gjennomføres regelmessige hematologiske undersøkelser. Hyppigheten av kontroll bør vurderes under pasientens oppfølgingsbesøk hos lege. Behandlingen skal avsluttes ved tegn på avvik (se pkt. 4.8).

Pasienter under langtidsbehandling bør gjennomgå regelmessige undersøkelser med hensyn på funksjon av skjelettmuskulatur og senereflekser. Hvis svakhet opptrer, bør preparatet seponeres (se pkt. 4.8).

Suicidal atferd og psykiske lidelser

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

Ekstrapyramidale lidelser

Ekstrapyramidale lidelser kan oppstå ved bruk av hydroksyklorokin (se pkt. 4.8).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

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

Hepatotoksisitet

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

Hepatitt B-reaktivering

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler som forlenger QT-tid eller som kan utløse hjertearytmier:

Som følge av økt risiko for ventrikulære arytmier skal hydroksyklorokin brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler som forlenger QT-tid (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9), som for eksempel:

- antiarytmika i klasse IA og III
- trisykliske antidepressiva
- antipsykotika
- enkelte antiinfektiva (antibakterielle midler slik som fluorokinoloner – f.eks moksifloksacin, makrolider f.eks azitromycin, antiretrovirale legemidler som sakinavir, antimykotiske legemidler som flukonazol, antiparasittiske legemidler som pentamidin).

Halofantrin bør ikke brukes sammen med hydroksyklorokin.

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

Samtidig bruk av hydroksyklorokin og andre antimalariamidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. meflokin) kan øke risikoen for krampes (se pkt 4.8).

Effekten av antiepileptiske legemidler kan bli redusert hvis de gis samtidig med hydroksyklorokin.

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

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

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på hydroksyklorokin:

Antacida og kaolin

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

CYP-hemmere og -induktorer

Hydroksyklorokin blir *in vitro* hovedsakelig metabolisert av CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6, uten større involvering av én enkelt CYP. Samtidig bruk av cimetidin, en pan-CYP-hemmer, førte til en 2-dobling av klorokineksponeringen. I fravær av *in vivo* studier på legemiddelinteraksjoner med hydroksyklorokin, anbefales det å utvise forsiktighet (f.eks. overvåkning av bivirkninger) når cimetidin eller sterke CYP2C8- og/eller CYP3A4- eller CYP2D6-hemmere (slik som gemfibrozil, klopido­grel, ritonavir, itra­konazol, klaritromycin, grapefruktjuice, fluoksetin, paroksetin, kinidin) administreres samtidig.

Det ble rapportert om manglende effekt av hydroksyklorokin når rifampicin, en sterk CYP2C8- og CYP3A4-induktor, ble administrert samtidig. Forsiktighet bør utvises (f.eks. overvåkning av effekt) når sterke CYP2C8- og/eller CYP3A4-induktorer (slik som rifampicin, johannesurt, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) administreres samtidig.

Effekt av hydroksyklorokin på andre legemidler:

P-glykoprotein-substrater (P-gp-substrater)

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

CYP2D6-substrater

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

CYP3A4-substrater

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

Prazikvantel

I en enkeltdose interaksjonsstudie ble det sett at klorokin reduserte biotilgjengeligheten til prazikvantel. Det er ikke kjent om tilsvarende effekt vil ses når hydroksyklarokin og prazikvantel administreres samtidig. Ut fra likhet i struktur og farmakokinetiske parametere mellom hydroksyklarokin og klorokin, kan en lignende effekt forventes for hydroksyklarokin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Hydroksyklarokinsulfat bør unngås under graviditet bortsett fra når legens vurdering er at de individuelle potensielle fordelene veier opp for potensiell risiko. Hvis behandling med hydroksyklarokin er nødvendig under graviditet, bør laveste effektive dose brukes.

Ved langvarig behandling under graviditet, skal sikkerhetsprofilen til hydroksyklarokin og spesielt oftalmologiske bivirkninger, tas i betraktning ved overvåking av barnet.

Malariaprofylakse og behandling

Etter analyse av risiko-nytteforholdet, kan hydroksyklarokin brukes ved alle stadier i graviditeten for profylakse og behandling av malarieinfeksjon, ettersom malarieinfeksjonen i seg selv forårsaker skade på fosteret.

Reumatoid artritt og systemisk lupus erythematosus

Hydroksyklarokin bør unngås under graviditet, bortsett fra når legen vurderer at de individuelle potensielle fordelene veier opp for potensiell risiko. Hvis behandling med hydroksyklarokin er nødvendig under graviditet, bør laveste effektive dose brukes. Ved langvarig behandling under graviditet bør sikkerhetsprofilen for hydroksyklarokin, og spesielt oftalmologiske bivirkninger, tas i betraktning ved overvåking av barnet.

Amming

Hydroksyklarokin går over i morsmelk (mindre enn 2 % av mors inntatte dose etter korrigering for kroppsvekt).

Amming er mulig ved kurativ behandling av malaria. Selv om hydroksyklarokin utskilles i morsmelk, er mengden utilstrekkelig til å gi spedbarn beskyttelse mot malaria i form av profylakse mot malaria. Separat kjemoprofylakse for spedbarnet er nødvendig.

Det er svært begrensede data om sikkerheten hos spedbarn som ammes under langtidsbehandling med hydroksyklarokin. Legen bør vurdere potensielle risikoer og fordeler ved bruk under amming, i henhold til indikasjon og behandlingsvarighet.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pimaxiro har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av bivirkninger (akkommodasjonsforstyrrelser og uskarpt syn). Dersom tilstanden ikke er spontant forbigående, bør midlertidig dosereduksjon overveies.

4.8 Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger er de hyppigste og sees hos 10-20 % av pasientene. Bivirkningene forsvinner vanligvis spontant eller ved dosereduksjon og kan vanligvis forebygges med de anbefalte undersøkelsene.

Bivirkningene er vanligvis reversible, men irreversible bivirkninger (f.eks. døvhets og synsfeltdefekter) er sett.

Pasienter med psoriasis ser ut til å ha økt risiko for alvorlige hudreaksjoner.

Tabellen nedenfor viser hyppigheten av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til < 1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Benmargdepresjon leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, anemi, aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Urtikaria, angioødem, bronkospasme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi		Hypoglykemi, forverring av porfyri
Psykiatriske lidelser		Affektabilitet	Nervøsitet	Suicidal atferd, psykose, depresjon, hallusinasjoner, angst, agitasjon, forvirring, vrangforestillinger, mani og søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Svimmelhet	Kramper, ekstrapyramidale lidelser som dystoni, dyskinesi, tremor (se pkt. 4.4).
Øyesykdommer		Synssløring pga. akkommodasjons- forstyrrelser (doseavhengig og reversibel).	Retinopati med forandringer i pigmentering og synsfeltdefekter. I tidlig stadium	Makulopati og makuladegenerasjon (kan være irreversibel).

			er dette tilsynelatende reversibelt ved seponering av hydroksyklorokin. Hvis det får utvikle seg, foreligger det en risiko for progresjon også etter avbrutt behandling. Pasienter med retinaforandringer kan initialt være asymptomatiske, eller kan ha skotomatøst syn med parasentrale, perisentrale ringer, forbigående skotom og unormalt fargesyn. Endringer i kornea inkludert ødem og synssløring, kan være asymptomatisk eller gi opphav til synsforstyrrelser som halofenomener rundt lyskilder, synssløring og fotofobi. Kan være forbigående eller reversibel ved avslutning av behandling.	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, tinnitus.	Hørselstap
Hjertesykdommer				Forlenget QT-tid hos pasienter med risikofaktorer for arytmi (torsades de pointes, ventrikkeltakykardi) (se pkt. 4.3) Kardiomyopati som

				kan føre til hjertesvikt, i enkelte tilfeller med fatalt utfall (se pkt. 4.4 og 4.9.) Kronisk toksisitet bør mistenkes hvis ledningsforstyrrelser (grenblokk / atrioventrikulær-blokk) eller biventrikulær hypertrofi diagnostiseres.
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, magesmerter.	Diaré, oppkast.		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonsprøver.	Legemiddelindusert leverskade (DILI), inkludert hepatocellulær skade, kolestatisk leverskade, akutt hepatitt, blandet leverskade og fulminant leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus. (sett hos ca 40 % av pasientene som har lupus erythematosus).	Alopeci, pigmenteringsforandringer i hud og slimhinner, avblekning av hår.	Bulløse hudlidelser (inkl. erythema multiforme), akutt febril nøytrofil dermatose (Sweet's syndrome) og alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), fotosensitivitet, eksfoliativ dermatitt, akutt generalisert eksantematøs pustulosis (AGEP) (se pkt. 4.4). AGEP må skilles fra psoriasis. Forverring av psoriasis kan oppstå hos pasienter med pre-eksisterende psoriasis. Det kan være assosiert med feber og

				hyperleukocytose.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Sensorisk/ motorisk sykdom.	Myopati eller nevromyopati som fører til gradvis svakhet og atrofi av proksimale muskelgrupper. Myopati kan være reversibel dersom behandlingen avbrytes, men bedring kan ta måneder. Reduserte senereflekser og unormal nerveledningsevne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Toksisk dose

Voksne: Mer enn 20 mg klorokin/kg kroppsvekt.

Barn: Mer enn 10 mg klorokin/kg kroppsvekt.

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

Symptomer

Overdosering kan føre til sjokk med respirasjons- og sirkulasjonskollaps. Symptomene kan inkludere hodepine, synsforstyrrelser, kardiovaskulær kollaps, kramper, hypokalemi, rytme- og ledningsforstyrrelser, inkludert QT-forlengelse, torsades de pointes, ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer, økt bredde på QRS-komplekset, bradyarytmier, nodalrytme, AV-blokk fulgt av plutselig og potensielt dødelig respirasjonsstans og hjertestans. Medisinsk tilsyn er nødvendig umiddelbart, da disse symptomene kan oppstå kort tid etter overdosen.

Behandling

Magetømming bør utføres umiddelbart, enten ved brekninger eller ved mageskylling. Dosen av aktivt kull må være minst fem ganger høyere enn overdosen av legemiddel for å forhindre ytterligere absorpsjon hvis det introduseres i magen med sonde etter skylling. Hvis mulig, bør det administreres innen 30 minutter etter inntak av overdosen.

Symptomatisk behandling kan iverksettes. Parenteral administrering av diazepam bør vurderes, da det har vist seg å reversere kardiotoxisiteten til klorokin. Respirasjonsstøtte og behandling av sjokk bør igangsettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Malariamidler, aminokinoliner, ATC-kode: P01B A02

Hydroksyklorokin er effektivt for behandling/profylakse av malaria forårsaket av *P. vivax* og *P. ovale* eller *P. malariae* og er et langsomt virkende antiinflammatorisk/antirevmatisk middel.

Hydroksyklorokin (et 4-aminokinolin) er et antimalariamiddel som kombinerer rask schizonticid effekt i blodet med en viss gametocyticid aktivitet.

Virkningsmekanisme

Hydroksyklorokin har flere farmakologiske egenskaper som kan være av betydning for den terapeutiske effekten. Disse inkluderer interaksjon med sulfhydrylgrupper, modulering av enzymaktivitet (fosfolipase, NADH-cytokrom-C reduktase, kolinesterase, proteaser og hydrolaser), binding til DNA, stabilisering av lysosomale membraner, hemming av prostaglandinsyntesen, polymorfonukleær cellekjemotakse og fagocytose, mulig interferens med interleukin-1-produksjon i monocytter og hemming av neutrofil peroksidfrigjøring. Det er sannsynlig at effekten på både malaria og revmatisk sykdom skyldes konsentrasjonen av legemidlet og økt pH i de intracellulære sure vesiklene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av hydroksyklorokin på andre legemidler

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

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

In vitro har ikke hydroksyklorokin signifikant potensiale til å hemme hovedtransportørene BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3.

Hydroksyklorokin hemmet P-gp ved høye konsentrasjoner (se pkt. 4.5).

In vitro har hydroksyklorokin potensiale til å hemme OCT1-, OCT2-, MATE1- og MATE2-K-transportørene.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

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

Pediatrike pasienter

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet/karsinogenitet

Basert på studiene som er utført, er det ikke funnet at hydroksyklorokin er gentoksisk. Ingen relevante prekliniske studier av karsinogenitet for hydroksyklorokin er tilgjengelige.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det finnes ingen data på effekten av hydroksyklorokin på fertilitet.

En studie på hannrotter viste etter 30 dager med peroral behandling med 5 mg/dag klorokin en reduksjon i testosteronnivåene og vekten av testiklene, bitestiklene, sædblæren og prostata. I en annen studie ble det vist nedsatt fertilitet hos rotter etter 14 dagers intraperitoneal klorokinbehandling med en dose på 10 mg/kg/dag.

Hydroksyklorokin krysser morkaken. Det er begrensede data på teratogenisitet av hydroksyklorokin. Peri-/postnatale utviklingsstudier hos dyr er ikke entydige.

Klorokin er teratogent hos rotter etter administrering av doser mellom 250 og 1 500 mg/kg (som referanse er dosen hos mennesker 250 mg/dag, som tilsvarer en dose på 4 mg/kg), og viser en føtal dødelighet på 25 % og øyemisdannelser hos 45 % av fostrene ved 1 000 mg/kg. Det er ikke beskrevet noen gruppe uten teratogen effekt.

Autoradiografiske studier har vist at klorokin akkumuleres i øynene og ørene når det administreres ved starten eller slutten av drektighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Maisstivelse

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Silika, kolloidal vannfri

Polysorbat 80 (E 433)
Tørket maisstivelse
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat

Tablettedrasjering
Hyppromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pimaxiro 200 mg er tilgjengelig i transparente PVC/aluminium blisterpakninger.
Pakningsstørrelser: 100 og 120 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15455

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. august 2024

10. OPPDATERINGSDATO

20.08.2024