

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Plaquenil 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hýdroxýklórókínsúlfat 200 mg sem jafngildir 155 mg af hýdroxýklórókínbasa.

Hjálparefni með þekkta verkun

Laktósaeinhýdrati 35,25 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Tvíkúptar, hvítar, filmuhúðaðar töflur, 9,5 mm í þvermál. Töflurnar eru merktar „HCQ“ á annarri hliðinni og „200“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir:

Til meðferðar og forvarnar gegn malaríu. Iktsýki (RA). Rauðir úlfar (SLE). Sjögrensheilkenni. Hersli í húð af völdum ljóss.

Börn:

Börn þyngri en 31 kg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Til meðferðar og forvarnar gegn malaríu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Töflurnar á að taka með máltíð. Töflurnar má ekki tyggja.

Malaría:

Til forvarnar gegn malaríu:

Meðferðin hefst viku fyrir brottför, heldur áfram meðan á dvöl stendur og lýkur 6-8 vikum eftir heimkomu. Skammturinn er tekinn einu sinni í viku á sama vikudegi. Sé farið til svæða þar sem malaría er landlæg er skammtur tekinn tvisvar sinnum í viku.

Fullorðnir: 2 töflur á viku.

Börn: 6,5 mg/kg á viku. Notað minnsta virka skammt og hann má ekki vera stærri en 6,5 mg/kg/sólarhring miðað við kjörlikamsþyngd. Ekki má gefa börnum yngri en 6 ára eða börnum sem vega minna en 31 kg 200 mg töflu sem er fánæg, vegna þess að hún er ekki hentug til notkunar fyrir börn með kjörlikamsþyngd (holdgrönn) minni en 31 kg (sjá kafla 4.4).

Til meðferðar við malaríu:

Fullorðnir: 4 töflur samstundis, 2 töflur eftir 6 klukkustundir, síðan 2 töflur á sólarhring í 2 daga.

Börn: 13 mg/kg samstundis, 6,5 mg/kg eftir 6 klukkustundir, síðan 6,5 mg/kg á sólarhring í 2 daga.

Ekki má gefa börnum yngri en 6 ára eða börnum sem vega minna en 31 kg 200 mg töfluna sem er fánæg, vegna þess að hún er ekki hentug til notkunar fyrir börn með kjörlíkamsþyngd (holdgrönn) minni en 31 kg (sjá kafla 4.4).

Iktsýki:

Fullorðnir: Upphafsskammtur er 2-3 töflur á sólarhring í 1-3 mánuði háð svörun sjúklings, síðan 1-2 töflur á sólarhring.

Börn: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við þessari ábendingu.

Útbreiddir rauðir úlfar:

Fullorðnir: 2-4 töflur á sólarhring í nokkrar vikur til mánuði, háð svörun sjúklings, síðan 1-2 töflur á sólarhring.

Börn: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við þessari ábendingu.

Staðbundnir rauðir úlfar:

Fullorðnir: Reyna má sömu skammta og við iktsýki.

Börn: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við þessari ábendingu.

Sjögrensheilkenni:

Fullorðnir: 2-4 töflur á sólarhring í nokkrar vikur til mánuði, háð svörun sjúklings, síðan 1-2 töflur á sólarhring.

Börn: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við þessari ábendingu.

Hersli í húð af völdum ljóss:

Fullorðnir: Reyna má sömu skammta og við iktsýki.

Börn: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við þessari ábendingu.

Lyfjagjöf:

Töflurnar á að taka með máltíð. Töflurnar má ekki tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4 og 4.8). Psoriasis. Skert sjón og heyrn. Ofnæmi fyrir kííníni eða 4-amínókínólíni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjónukvilli

Áður en langtímameðferð er hafin á sjúklingur að fara í augnskoðun með tilliti til sjónskerpu, miðjusjónar, litaskyns og skoða augnbotna með augnsjá. Síðan skal skoða sjúkling að minnsta kosti tvisvar sinnum á ári.

Hættan á sjónukvilla er skammtaháð. Hættan á sjónuskemmdum er lítil ef dagsskammtar eru minni en 6,5 mg/kg líkamsþyngdar. Skammtaaukning umfram ráðlagðan sólarhringskammt eykur verulega hættu á eiturveknum á sjónu.

Augnskoðun skal vera tíðari og aðlöguð að sjúklingi við eftirfarandi aðstæður:

- ef dagsskammtur er stærri en 6,5 mg/kg miðað við kjörlíkamsþyngd (holdgrannir).
- Notkun raunlíkamsþyngdar til viðmiðunar við ákvörðun skammts getur leitt til ofskömmunar hjá fólki í yfirþyngd.
- eftir 200-300 g heildarskammt.
- ef um nýrnabilun er að ræða.
- hjá öldruðum.

Svo virðist sem 2-3 mánaða meðferðarhlé árlega, sér í lagi yfir hásumarið, dragi úr hættu á fylgikvillum. Vara á sjúklinga við áhrifum sólarljóss og forðast samtímis meðferð með öðrum efnum sem hafa sækni í melanín. Ef einhverjar vísbendingar um skaða á sjónu koma fram eða aðrar sjóntruflanir (skert sjónskerpa, skert litaskyn) skal tafarlaust hætta að nota lyfið og fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til þess hvort sjóntruflanirnar versni. Sjónubreytingar geta versnað jafnvel eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Samhliða notkun hýdroxýklórókíns og lyfja sem þekkt eru fyrir að valda eiturverkunum á sjónu, eins og tamoxífen, er ekki ráðlögð.

Langvarandi eiturverkanir á hjarta

Tilkynnt hefur verið um hjartavöðvakvillu sem leiddi til hjartabilunar, sem í einstaka tilvikum leiddi til dauða, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Plaquenil (sjá kafla 4.8 og 4.9). Mælt er með að fylgjast klínískt með einkennum hjartavöðvakvillu og hætta meðferð með Plaquenil ef hjartavöðvakvilli kemur fram. Leiðnitruflanir (greinrof/gáttasleglarof) benda til langvarandi eiturverkunar sem og ef þykknun beggja slegla er greind (sjá kafla 4.9). Að hætta meðferð getur leitt til bata.

Versnun vöðvaslensfárs

Greint hefur verið frá versnun einkenna vöðvaslensfárs (almennur slappleiki, m.a. mæði, kyngingartregða, tvísýni, lokbrá o.s.frv.) hjá sjúklingum með vöðvaslensfár sem fá meðferð með hýdroxýklórókíni. Hætta skal notkun hýdroxýklórókíns ef grunur leikur á versnun einkenna sem tengjast vöðvaslensfári.

Blóðsykurslækkun

Hýdroxýklórókín getur valdið alvarlegri blóðsykurslækkun, þ.m.t. meðvitundarleysi sem getur verið lífshættulegt hjá sjúklingum, óháð því hvort þeir fá meðferð með sykursýkislyfjum eða ekki. Vara skal sjúklinga sem fá meðferð með hýdroxýklórókíni við hættunni á blóðsykurslækkun og veita upplýsingar um klínísk einkenni. Fylgjast á með blóðsykursþéttni hjá þeim sjúklingum sem fá slík klínísk einkenni meðan þeir nota hýdroxýklórókín og endurskoða meðferðina ef þurfa þykir.

Sjálfsvígshæðun og geðræn vandamál

Greint hefur verið frá sjálfsvígshæðun og geðrænum vandamálum hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxýklórókíni (sjá kafla 4.8). Geðrænar aukaverkanir koma að jafnaði fram á fyrsta mánuði í upphafi meðferðar með hýdroxýklórókíni og einnig hefur verið greint frá þeim hjá sjúklingum án sögu um geðræn vandamál. Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknaaðstoðar þegar í stað ef þeir fá geðræn einkenni meðan á meðferð stendur.

Utanstrýtueinkenni

Utanstrýtueinkenni geta komið fram við notkun Plaquenil.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Alvarlegar aukaverkanir í húð, að meðtöldum lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), bráðum útbreiddum graftarútþotum (acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)), Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi (TEN), hafa verið tilkynntar við notkun hýdroxýklórókíns. Alvarleg húðviðbrögð hjá sjúklingum geta leitt til sjúkrahúsinnlagnar þar sem þau geta verið lífshættuleg og banvæn. Við teikn og einkenni sem benda til alvarlegra húðviðbragða skal tafarlaust hætta notkun hýdroxýklórókíns og íhuga aðra meðferð.

Uppsöfnun fosfólípíða af völdum lyfja

Greint hefur verið frá uppsöfnun fosfólípíða af völdum hýdroxýklórókíns við notkun Plaquenil (sjá kafla 4.8). Uppsöfnun fosfólípíða af völdum lyfja getur komið fram í mismunandi líffærakerfum, eins og hjarta, nýrum eða vöðvum. Ráðlagt er að fylgjast með eiturverkunum. Hætta skal meðferð með Plaquenil ef grunur leikur á eiturverkunum á hjarta, nýru eða í vöðvum vegna lyfjatengdrar uppsöfnunar á fosfólípíðum eða ef það er staðfest með vefjasýni.

Eiturverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilfelli lifrarskemmda af völdum lyfja (drug induced liver injury, DILI) þ.m.t. lifrarfrumuskemmdir, lifrarskemmdir vegna gallteppu, bráð lifrabólga, blandaðar lifrarfrumu/gallteppu lifrarskemmdir og svæsin lifrabilun (þ.m.t. dauðsföll) við notkun Plaquenil.

Áhættuþættir geta verið áður greindur lifrarsjúkdómur eða ástand sem getur valdið því t.d. skortur á úróporfyrinógeni dekarboxýlasa eða samhliða notkun lyfja sem hafa eituráhrif á lifur.

Tafarlaust á að gera klínískt mat og framkvæma lifrarpróf hjá sjúklingum sem tilkynna um einkenni sem geta bent til lifrarskemmda. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Sjá kafla 4.8) þarf lækningarnir að meta hvort halda eigi meðferð áfram með tilliti til ávinnings/áhættu.

Endurvirkjun sýkinga

Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólgu-B, hlaupabólu-ristilveiru og berkla hjá sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxýklórókíníni samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Aðrar varúðarreglur

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, þar sem nauðsynlegt getur verið að minnka skammta hjá þessum sjúklingum. Skammtaminnkun getur einnig verið nauðsynleg hjá þeim sem taka önnur lyf sem geta haft áhrif á þessi líffæri.

Gæta skal ítrustu varúðar hjá sjúklingum með glúkósa-6-fosfat dehydrógenasaskort, kvilla í meltingarfærum, taugasjúkdóma, blóðsjúkdóma og porfýríu.

Lyfið má ekki nota samhliða fenýlbútazóni, gullsöltum, penicillamíni eða frumuhemjandi lyfjum (cytostatica), vegna hættu á þróun aukaverkana.

Allir sjúklingar sem fá langtímameðferð skulu gangast reglulega undir skoðun með tilliti til starfsemi beinagrindarvöðva og djúpsinaviðbragða. Ef máttleysi kemur fram, skal hætta að nota lyfið.

Vegna nokkurrar hættu á beinmergsbælingu á að framkvæma reglulega blóðfrumnatalningu og hætta verður meðferð ef óeðlileg gildi koma fram.

Notkun við malaríu

Malaría: Hýdroxýklórókín er ekki virkt gegn klórókín-ónæmum stofnum af *P. falciparum* og er heldur ekki virkt gegn formum af *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae* utan rauðkorna og kemur þar af leiðandi hvorki í veg fyrir sýkingu, þegar það er gefið til forvarna, né hindrar bakslag vegna sýkinga sem þessir sniklar valda.

Konur á barneignaraldri: Sjá kafla 4.6.

Plaquenil inniheldur laktósa

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lenging á QT-bilinu

Hýdroxýklórókín getur lengt QT-bilið.

Hýdroxýklórókín skal nota með varúð hjá sjúklingum með meðfædda eða staðfesta lengingu á QT-bili og/eða með þekkta áhættu á lengingu á QT-bili, svo sem:

- hjartasjúkdóm, til dæmis hjartabilun eða hjartadrep
- auknar hjartsláttartruflanir, til dæmis hægslátt (<50 slög/mín.)
- sögu um taktruflanir frá sleglum
- ómeðhöndlaða blóðkalíumlækkun og/eða blóðmagnesiumlækkun
- samhliða á meðferð með lyfjum sem lengja QT-bilið þar sem það getur leitt til aukinnar hættu á sleglataktruflunum (sjá kafla 4.5)

Umfang QT-lengingar getur aukist með vaxandi þéttni lyfsins. Þess vegna skal ekki gefa stærri skammt en ráðlagðan skammt (sjá einnig kafla 4.8 og 4.9).

Börn

Ung börn eru sérstaklega næm fyrir eiturverkunum 4-amínókínólína og hvetja skal sjúklinga til að geyma hýdroxýklórókín þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Hvorki á að gefa börnum yngri en 6 ára 200 mg töflurnar né heldur börnum sem eru léttari en 31 kg vegna hættu á ótilætlaðri ofskömmtun þar sem töflurnar henta ekki þessari líkamsþyngd.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir vegna lyfhrifa

Lyf sem vitað er að lengi QT-bilið eða sem hugsanlega valda hjartsláttaróreglu:

Vegna aukinnar hættu á sleglatakttruflunum skal nota hýdroxýklórókín með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf sem vitað er að lengi QT-bilið (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9), t.d.:

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki IA og flokki III
- þríhringlaga þunglyndislyf
- geðrofslyf
- sum sýkingalyf (eins og flúórókínólónar t.d. moxifloxasín, makrólíðar t.d. azitrómýsín, andretróveirulyf eins og sakínavír, sveppalyf eins og flúkónazól, sníklalyf eins og pentamidín)

Halófantrín skal ekki gefa samhliða hýdroxýklórókíni.

Forðast skal, ef mögulegt er, samhliða notkun lyfja sem hafa möguleg eitrunaráhrif á augu (sjá einnig kafla 4.4 Sjónukvilli) eða mögulega blóðeitrunaráhrif, vegna mögulegra samverkandi áhrifa (sjá kafla 4.8).

Insúlín og önnur sykursýkislyf

Þar sem hýdroxýklórókín getur aukið áhrif blóðsykurslækkandi meðferðar, getur þurft að minnka skammta insúlíns eða annarra sykursýkislyfja (sjá einnig kafla 4.4 Blóðsykurslækkun og kafla 4.8).

Lyf við malaríu

Hýdroxýklórókín getur lækkað krampaþröskuldinn, samhliða gjöf hýdroxýklórókíns og annarra lyfja við malaríu sem vitað er að lækka krampaþröskuldinn (t.d. meflokin) getur aukið hættu á krömpum (sjá kafla 4.8).

Flogaveikilyf

Virgni flogaveikilyfja getur minnkað ef þau eru notuð samhliða hýdroxýklórókíni.

Agalsíðasar

Fræðileg hætta er á bælingu á virkni α -galaktósíðasa innan frumu þegar hýdroxýklórókín er gefið samhliða agalsíðasa.

Hýdroxýklórókínin súlfat getur einnig tengst nokkrum af þekktu milliverkunum klórókíníns, jafnvel þó að skýrslur þess efnis hafi ekki komið út. Þetta á við: virkniaukning á beinni fyrirstöðu á taugavöðvamótum með amínóglýkósíð sýklalyfjum; gagnverkunarhrif neostigmíns og píridóstigmíns; minnkun á mótefnasvörun við frumbólusetningu með dælingu í húð á hundaeðisbóluefni.

Áhrif annarra lyfja á hýdroxýklórókín

Sýrubindandi lyf og kaólín

Gjöf samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda magnesíum eða kaólín getur dregið úr frásogi klórókíns. Þess vegna á að gefa hýdroxýklórókín a.m.k. 2 klst. fyrir eða eftir töku sýrubindandi lyfja eða kaólíns.

CYP hemlar eða virkjar

Hýdroxýklórókín umbrotnar *in vitro* aðallega fyrir tilstilli CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6 án meiri þátttöku eins staks CYP. Samhliðanotkun címetidíns, sem er hemill gegn öllum CYP, leiddi til tvöfaldrar útsetningar fyrir klórókíni. Þar sem engar *in vivo* rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hádroxýklórókíns er ráðlagt að gæta á varúðar (t.d. fylgjast með aukaverkunum) við samhliða gjöf címetidíns eða öflugra CYP2C8- og/eða CYP3A4- eða CYP2D6- hemla (t.d. gemfibrozíl, clopidogrel, ritonavír, itraconazól, clarithromycín, greipaldinsafi, flúoxetín, paroxetín, kínidín).

Greint var frá verkunarleysi hádroxýklórókíns þegar rifampicín sem er öflugur CYP2C8- og CYP3A4- virkir var gefið samhliða. Gæta á varúðar (t.d. fylgjast með verkun) við samhliða gjöf öflugra CYP2C8- og/eða CYP3A4- virkja (t.d. rifampicín, jóhannesarjurt, carbamazepín, phenobarbital, fenýtóín).

Áhrif hádroxýklórókíns á önnur lyf

P-glykóprótein (P-gp) hvarfefni

Hýdroxýklórókín hemlar P-gp *in vitro* við háa þéttni. Þess vegna eru líkur á aukinni þéttni P-gp hvarfefna þegar hádroxýklórókín er gefið samhliða. Greint var frá aukinni þéttni dígóxíns í sermi þegar dígóxín og hádroxýklórókín voru gefin samhliða. Gæta á varúðar (t.d. fylgjast með aukaverkunum eða plasmabéttni eftir þörfum) þegar P-gp hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. dígóxín, dabigatran) eru gefin samhliða.

CYP2D6 hvarfefni

Hýdroxýklórókín hamlar CYP2D6 *in vitro*. Hjá sjúklingum sem fengu hádroxýklórókín og stakan skammt af metóprólóli, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst C_{max} og AUC metóprólóls 1,7-falt, sem bendir til þess að hádroxýklórókín sé vægur hemill á CYP2D6. Gæta á varúðar (t.d. fylgjast með aukaverkunum og plasmabéttni eins og við á) þegar CYP2D6 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul (eins og flekaíníð, própafenón) eru gefin samhliða.

CYP3A4 hvarfefni

Hýdroxýklórókín hamlar CYP3A4 *in vitro*. Greint hefur verið frá auknu plasmagildi ciclosporíns (CYP3A4 og P-gp-hvarfefni) við samhliða gjöf ciclosporíns og hádroxýklórókíns. Þar sem engar *in vivo* rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum með næmum CYP3A4-hvarfefnum er ráðlagt að gæta varúðar (t.d. fylgjast með aukaverkunum) þegar CYP3A4-hvarfefni (eins og ciclosporín, statín) eru gefin samhliða hádroxýklórókín.

Praziquantel

Í rannsókn á stökum skammti kom fram að klórókín minnkaði aðgengi praziquantels. Ekki hefur verið rannsakað hvort samsvarandi áhrif komi fram við samhliða gjöf hádroxýklórókín og praziquantels. Miðað við svipaða byggingu og lyfjahvörf hádroxýklórókíns og klórókíns má búast við svipaðri verkun hjá hádroxýklórókíni.

Makrólíðasýklalyf

Gæta skal varúðar þegar klórókín og hádroxýklórókín eru notuð hjá sjúklingum sem eru á makrólíðasýkalyfjum sem vitað er að lengja QT-bilið. Þetta er vegna hugsanlegrar hættu á að fram komi alvarlegir hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. lenging á QT-bili, hjartsláttartruflarnir og margbreytilegur sleglahraðtaktur (Torsades de pointes)) og aukinnar hættu á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Samkvæmt upplýsingum úr lýðgrundaðri hóprannsókn á útsetningu fyrir hádroxýklórókíni á 2.045 meðgöngum leiddi það til lítillar aukningar í hlutfallslegri áhættu (relative risk, RR) á meðfæddri vansköpun sem tengist útsetningu fyrir hádroxýklórókíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu

(n = 112 tilvik). Fyrir dagsskammtinn ≥ 400 mg var RR 1,33 (95 % CI, 1,08 – 1,65). Fyrir dagsskammtinn < 400 mg var RR 0,95 (95 % CI, 0,60 – 1,50).

Dýrarannsóknir með klórókíni, sem er með líka byggingu, hafa sýnt eiturverkanir á æxlun við háa skammta hjá móður (sjá kafla 5.3). Hýdroxýklórókín fer yfir fylgju hjá mönnum og er styrkur þess í blóði hjá fóstroinu jafn mikill og styrkur þess í blóði hjá móður.

Forvarnir gegn malaríu og meðferð:

Eftir greiningu á áhættu og ávinningi, má nota hýdroxýklórókín á öllum stigum þungunarinnar sem fyrirbyggjandi og til meðferðar við malaríusýkingu, þar sem malaríusýkingin sjálf veldur fóstroinu skaða.

Iktsýki, útbreiddir rauðir úlfar:

Forðast skal notkun hýdroxýklórókíns á meðgöngu nema í þeim tilvikum þegar einstaklingsbundið mat læknisins er að klínískur ávinningur vegi þyngra en áhættan fyrir barnið. Ef nauðsynlegt er að nota hýdroxýklórókín á meðgöngu skal nota minnsta mögulegan skammt.

Við langvarandi meðferð á meðgöngu skal huga að öryggisupplýsingum hýdroxýklórókíns, og sérstaklega aukaverkunum á augu, við eftirliti með barninu.

Brjóstgjöf

Hýdroxýklórókín berst í brjóstamjólk í litlum mæli (minna en 2% af skammti móður eftir leiðréttingu fyrir líkamsþyngd). Nýburar eru ákaflega næmir fyrir eituráhrifum 4-amínókínólína. Vega skal ávinning meðferðar móður við hugsanlega áhættu fyrir barnið. Við notkun til forvarnar gegn malaríu er áhættan talin lítil.

Frjósemi

Klórókín í dýrarannsóknnum sýndi minnkaða frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hýdroxýklórókíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Plaquenil hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjúklingi skal þó bent á að hýdroxýklórókín getur haft áhrif á sjónina (sjónstillingartruflanir og þokusýn). Ef það lagast ekki af sjálfu sér skal íhuga að minnka skammt tímabundið.

4.8 Aukaverkanir

Þegar lyfið er notað til forvarnar gegn malaríu koma sjaldan aðrar aukaverkanir fyrir en óþægindi frá meltingarfærum (10-20 %). Einnig við notkun við öðrum ábendingum eins og iktsýki eru óþægindi frá meltingarfærum algengasta aukaverkunin. Alvarlegar aukaverkanir eru háðar meðferðarlengd og heildarskammti, en oftast er hægt að koma í veg fyrir þær með því eftirliti sem ráðlagt er.

MedDRA Lífæraflokkur	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Blóð og eitlar				Beinmergsbæling, blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, kynningaleysi, fækkun hvítra blóðkorna og blóðflagnafæð.
Ónæmiskerfi				Ofsakláði, ofsabjúgur, berkjukrampi.
Efnaskipti og næring		Lystarleysi.		Blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4), versnun

				porfýríu. Uppsöfnun fosfólípíða ⁵ .
Geðræn vandamál		Tilfinningalegt ójafnvægi.	Taugaóstyrkur.	Sjálfsvígshegðun, geðrof, þunglyndi, ofskynjun, kvíði, órósemi, ringlun, hugvilla, geðhæð og svefntruflanir.
Taugakerfi		Höfuðverkur.	Sundl.	Krampar sem aukaverkun lyfjaflokks. Utanstrýtueinkenni eins og trufluð vöðvaspenna, hreyfingartregða, skjálfti.
Augu		Þokusýn vegna sjónstillingartruflana (skammtaháð og afturkræf).	Sjónukvilli með litaútfellingum og skertu sjónsviði ¹ .	Breytingar í hornhimnu ² . Sjónudepilskvilli (maculopathy), sjónudepilsrýrnun (macular degeneration) (getur verið óafturkræft).
Eyru og vöndarhús			Svimi, suð fyrir eyrum.	Heyrnarleysi.
Hjarta				Hjartavöðvakvilli sem getur leitt til hjartabilunar, sem í einstaka tilviki leiddi til dauða (sjá kafla 4.4 og 4.9). Lenging QT-bils hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartsláttaróreglu (Torsade de pointes, sleglahraðtakti (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri	Kviðverkir, ógleði ³ .	Niðurgangur, uppköst ³ .		
Lifur og gall			Óeðlileg lifrarpróf.	Lifrarskemmd af völdum lyfja (DILI), þ.m.t. lifrarfrumuskemmdir, lifrarskemmdir vegna gallteppu, bráð lifrabólga, blandaðar lifrarfrumu/gallteppu lifrarskemmdir og svæsin lifrabilun.
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði.	Litabreytingar í húð og slímhúð, aflitun hárs, hárlós.	Húðkvillar með útbrotum ásamt blöðrum (þ.m.t. regnboga-roðasótt), ljósnæmni, skinnflagningsbólga, bráður daufkyrninga-húðkvilli (Sweet

				syndrome) og verulegar aukaverkanir í húð, þ.m.t. Steven-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, DRESS-heilkenni, bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) ⁴ .
Stoðkerfi og bandvefur			Sjúkdómar sem valda skyn- og hreyfitruflunum.	Fram hafa komið kvillar í beinagrindarvöðvum og taugavöðvakvilli sem smám saman veldur máttleysi og rýrnum aðliggjandi vöðvahópa. Vöðvakvilli getur gengið til baka ef notkun hýdroxýklórókíns er hætt en bataferlið getur tekið mánuði. Minnkuð sinaviðbrögð og óeðlileg taugaboð.

¹ Á frumstigi virðist þetta vera afturkræft ef notkun hýdroxýklórókíns er hætt. Ef þetta nær að þróast er hætt á versnun, einnig eftir að meðferð er hætt. Sjúklingar með breytingar í sjónu geta í upphafi verið einkennalausir eða haft sjónsviðseyður með miðlægum eða útlægum hringjum, tilfallandi sjónsviðseyður og óeðlilega litaskynjun.

² Þ.m.t. bjúgur og uppsöfnun efnis í hornhimnu (ógegnisæi hornhimnu) sem getur verið einkennalaus eða verið upphaf á truflunum svo sem björtum baugum í kringum ljósgjafa, þokusýn og ljósfælni. Geta verið skammvinnar og eru afturkræfar þegar meðferð er hætt.

³ Einkennin hverfa vanalega strax við skammtaaðlögun eða þegar meðferð er hætt.

⁴ AGEP verður að greina frá sóra, þótt hýdroxýklórókín geti leitt til sóraútbrot. Þetta getur verið tengt hita og óhóflegri hvítkornafjölgun í blóði. Niðurstaðan er oftast jákvæð ef notkun lyfsins er hætt.

⁵: Greint hefur verið frá uppsöfnun fosfólípíða af völdum hýdroxýklórókíns. Uppsöfnun fosfólípíða af völdum lyfja getur komið fram í mismunandi líffærakerfum, eins og hjarta, nýrum eða vöðvum og valdið eitruverkunum (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun með 4-amínókínólínunum er hættuleg, einkum hjá smábörnum, þar sem 1-2 g skammtur getur verið banvænn.

Meðal einkenna ofskömmunar eru höfuðverkur, sjóntruflanir, alvarleg hjarta- og æðabilun (cardiovascular collapse), krampar, kalíumbrestur og takt- og leiðnitruflanir ásamt hægtakti, gáttasleglahraðtakti, gáttasleglarofi, breikkun QRS bils, lengingu á QT-bili, „Torsades de pointes“, sleglahraðtakti og sleglatífi ásamt skyndilegri öndunar- og hjartastöðvun í kjölfarið. Nauðsynlegt er að leita samstundis til læknis þar sem þessi einkenni geta komið fram fljótt eftir ofskömmun. Mikilvægt

er að tæma magann samstundis og koma virkum lyfjakolum niður til að hindra frekara frásog hýdroxýklórókíns. Skammturinn af virkum lyfjakolum þarf að vera fimm sinnum stærr en skammturinn af hýdroxýklórókíni og koma á honum ofan í magann innan 30 mínútna frá inntöku taflnanna. Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á ávinning af áhrifum díazepam sem gefið er í bláæð, með tilliti til eituráhrifa hýdroxýklórókíns á hjartað.

Mælt er með því að fljótlega sé gerð barkaþræðing og sjúklingur tengdur við öndunarvél áður en öndunarörðugleikar og hjartsláttartruflanir/hjartastopp koma til. Gefa á díazepam með innrennsli oft og í stórum skömmtum, t.d. 2 mg/kg á 30 mínútum og síðan 1-2 mg/kg/sólarhring í 2-4 daga. Katekólamínar verka gegn áhrifum ofskömmtunar á hjarta og æðar og á að nota eftir þörfum (stóra skammta af dópamíni: 35 µg/kg/mín.).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Malaríulyf, ATC flokkur: P 01B A02

Hýdroxýklórókín, sem er 4-amínókínólín lyf gegn malaríu með schizonteyðandi verkun (hamlar kjarnaskiptingu malaríusníkilsins) með nokkurri kynfrumumóðurdrepandi (gametocytocidal) verkun, en er einnig flokkað sem hægverkandi lyf við iktsýki. Hýdroxýklórókín hefur marga lyfjafræðilega eiginleika sem geta átt þátt í lækningalegri verkun þess. Þeir eru m.a. milliverkun við súlfídrýlhópa; mótun ensímvirgni (þ.á m. fosfólípasa, NADH-cýtókróm C-redúktasa, kólínesterasa, próteasa og hýdrólasa); binding við DNA; stuðla að stöðugleika leysikornahimna; hömlun á myndun prostaglandína; efnasækni flipkjarnafruma og agnaáti; möguleg truflun á interleukín 1 myndun í einkjörnungum og hömlun á losun peroxíðs úr hlutleysiskyrningum. Aukin þéttni lyfsins og hærra pH í innanfrumu sýrublöðrum getur einnig skýrt bæði frumdýraeyðandi verkun og verkun við gigt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku var hámarkspéttni í plasma eða blóði náð eftir u.þ.b. 3-4 klst. Heildarmeðaltal nýtingar eftir inntöku á fastandi maga er 79% (staðalfrávik (SD) 12%). Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi hýdroxýklórókíns eftir inntöku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál hýdroxýklórókíns er mikið (5.500 lítrar ef metið er út frá þéttni í blóði, 44.000 lítrar ef metið er út frá þéttni í plasma) vegna umfangsmikillar uppsöfnunar í vefjum (t.d. í augum, nýrum, lifur og lungum). Sýnt var fram á uppsöfnun í blóðfrumum með blóð-plasma hlutfall 7,2. U.þ.b. 50% af hýdroxýklórókíni er bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Hýdroxýklórókín umbrotnar aðallega í N-desetýlhýdroxýklórókín og tvö önnur umbrotsefni eins og við á um klórókín, desetýlklórókín og bídesetýlklórókín. Hýdroxýklórókín umbrotnar *in vitro* aðallega fyrir tilstilli CYP2C8, CYP3A4 og CYP2D6 auk FMO-1 og MAO-A án meiri þátttöku eins staks CYP eða ensíms.

Brotthvarf

Útskilnaður hýdroxýklórókíns er fjölfasa með langan helmingunartíma á bilinu 30 til 50 dagar. U.þ.b. 20-25% af skammti hýdroxýklórókíns skilst út sem óbreytt lyf með þvagi. Eftir endurtekna skammta til langs tíma af hýdroxýklórókínsúlfati sem voru 200 mg og 400 mg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum sjúklingum með rauða úlfa eða iktsýki var meðalþéttni í blóði við jafnvægi u.þ.b. 450-490 nanóg/ml og 870-970 nanóg/ml.

Lyfjahvörf hýdroxýklórókíns virðast vera línuleg innan meðferðarskammtabilsins 200 til 500 mg/sólarhring.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif hýdroxýklórókíns á önnur lyf

In vitro getur hýdroxýklórókín ekki hamlað CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. *In vitro* hamlar hýdroxýklórókín CYP2D6 og CYP3A4. Samkvæmt rannsókn sem gerð var á milliverkunun er hýdroxýklórókín vægur hemill á CYP2D6 (sjá kafla 4.5).

In vitro hefur hýdroxýklórókín enga getu marktækt til að virkja CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

In vitro hamlar hýdroxýklórókín ekki marktækt aðal flutningsefnunum BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Hýdroxýklórókín hamlar P-gp við háa þéttni (sjá kafla 4.5). *In vitro* hefur hýdroxýklórókín getu til að hamla OCT1-, OCT2-, MATE1- og MATE2-K-flutningsefnin.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er búist við að skert nýrnastarfsemi breyti marktækt lyfjahvörfum hýdroxýklórókíns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Það er vegna þess að hýdroxýklórókín umbrotnar að mestu leyti og einungis 20-25 % af hýdroxýklórókín er skilið út með þvagi sem óbreytt lyf. Útsetning fyrir hýdroxýklórókíni getur aukist um allt að 46% hjá sjúklingum með meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf hýdroxýklórókíns hafa ekki verið metin í sérstakri rannsókn á lyfjahvörfum. Að því gefnu að hýdroxýklórókín umbrotnar að mestu er búist við að útsetning hýdroxýklórókíns aukist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Þær takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir um aldraða sjúklinga með iktsýki benda til að útsetning fyrir hýdroxýklórókíni sé svipuð og það sem hefur komið fram hjá yngri sjúklingum.

Börn

Lyfjahvörf hýdroxýklórókíns hjá börnum yngri en 18 ára hafa ekki verið staðfest.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Sýnt var fram á minnkun á frjósemi hjá karlkyns rottum eftir 14 daga klórókín meðferð sem gefin var í kviðarhol í skammtinum 10 mg/kg/dag. Í rannsóknum á birtum upplýsingum hefur klórókín sýnt vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum við háa skammta (250-1.500 mg/kg).

Þegar rottum hafa verið gefnir stórir skammtar af klórókíni hefur aukin tíðni fósturdauða sést og vanskapanir á augum. Rannsóknir með rottum og primötum öðrum en mönnum sýndu að klórókín safnast upp í augum og eyrum þegar það er gefið við upphaf eða lok meðgöngu.

Eiturverkun á erfðaeefni/krabbameinsvaldandi áhrif

Byggt á þeim rannsóknum sem gerðar hafa verið, hefur ekki komið fram að hýdroxýklórókín hafi eiturverkun á erfðaeefni. Engar marktækar forklínískar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hýdroxýklórókíns liggja fyrir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat

Póvídon

Maíssterkja

Magnesiumsterat

Hýprómellósi
Makrógól 4.000
Títaníumtvíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar með 100 stk. Umbúðir úr PVC og áli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Á ekki við.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi-aventis Norge AS
Pósthólf 133
1325 Lysaker
Noregur

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

640458 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. desember 1965.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. apríl 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. maí 2025.