

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Klorokinfosfat RPH Pharma 160 mg filmdragerade tabletter

Klorokinfosfat RPH Pharma 250 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klorokinfosfat 160 mg resp. 250 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit, lupus erythematosus, profylaktiskt och kurativt vid malaria, kroniskt polymorft ljusutslag.

4.2 Dosering och administreringsätt

Total årsdos bör ej överstiga 75 g. Patientens totaldos bör noteras fortlöpande. Doseringen skall anpassas till kroppsvikten. Nedanstående doseringar gäller vid cirka 70 kg kroppsvikt. Anpassning till låg dosering kan göras genom användning av 160 mg tabletter, ev. med dosering 5, 4 eller 3 dagar per vecka.

Reumatoid artrit: 500-750 mg dagligen under 10 dagar, därefter 250 mg dagligen fram till 3 månader. Sedan bör dosen sänkas till 160 mg dagligen. Doseringen anpassas till kroppsvikten. Effekten inträder långsamt, ofta först efter 1-3 månaders behandling och varierar i hög grad hos olika patienter. Dosen bör hållas så låg som möjligt vid behandling av reumatoid artrit. *Lupus erythematosus:* 250-500 mg dagligen till dess förbättring inträtt, varefter dosen reduceras. Dosen bör hållas så låg som möjligt vid behandling av lupus erythematosus.

Profylaktiskt mot malaria.

Vuxna: Kroppsvikt upp till:

74 kg 2 tabletter à 250 mg klorokinfosfat 1 gång/vecka.

75-90 kg 2½ tabletter à 250 mg klorokinfosfat 1 gång/vecka.

Över 90 kg 3 tabletter à 250 mg klorokinfosfat 1 gång/vecka.

Barn: 8 mg klorokinfosfat/kg kroppsvikt/vecka Doseringsexempel. Tabletter à 160 mg:

Kroppsvikt (kg)	Ålder	Antal tabletter/vecka
8-11	7-12 månader	½
12-20	1-5 år	1
21-30	5-9 år	1½
31-40	9-12 år	2
41-50	12-15 år	2½

Behandlingen påbörjas senast ankomstdagen till ett område med malaria. En extra veckodos tas tre dagar efter ankomsten till resmålet i områden med hög transmission av malaria. Medicineringen fortsätts fyra veckor efter utresan från malariaområde.

För vissa områden tillråds kombination med proguanil: se avsnittet Vaccinationer och reseprofylax!

Kurativt vid malaria: Initialt 10 mg klorokinbas/kg kroppsvikt, därefter 5 mg klorokinbas/kg kroppsvikt efter 6, 24 och 48 timmar. Doseringen gäller även för barn. (1 tablett à 160 mg klorokininfosfat motsvarar 100 mg klorokinbas.)

Kroniskt polymorft ljusutslag: Profylaktiskt 250 mg dagligen i 3-4 månader med början 1 månad före det att utslagen beräknas framträda. Terapeutiskt 500 mg dagligen tills förbättring inträffar, ev. 250 mg dagligen ytterligare någon tid därefter.

4.3 Kontraindikationer

Nedsatt syn på grund av retinaförändringar. Epilepsi. Porfyri. Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist eftersom det kan finnas en risk för hemolys..

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 klorokin. 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 klorokin sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas.

Vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, psoriasis, neurologiska och hematologiska rubbningar samt vid nedsatt njurfunktion. Patienten bör upplysas om konsekvenserna av eventuell ackommodationsrubbning. Då *Plasmodium falciparum* malaria i stora delar av världen blivit mer eller mindre resistent mot klorokin och resistens även finns rapporterad för *Plasmodium vivax* bör klorokin vid profylax till höggriskområden kombineras med proguanil. Före behandling av malaria rekommenderas kontakt med infektionsklinik för information om aktuellt resistensläge. Klorokin har visat sig orsaka allvarlig hypoglykemi med medvetlöshet som kan vara livshotande hos patienter som behandlats med och utan diabetesmediciner. Patienter som behandlas med klorokin skall upplysas om risken för hypoglykemi och de tillhörande kliniska tecken och symptom. Patienter som uppvisar kliniska symptom som tyder på hypoglykemi vid behandling med klorokin bör få sina blodglukosnivåer kontrollerade och behandling bör granskas vid behov.

Förlängning av QTc-intervall

Klorokin har visats förlänga QTc-intervallet hos vissa patienter.

Klorokin ska användas med försiktighet till patienter med *medfödd eller dokumenterad, förvärvad QT-förlängning och/eller* kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet såsom:

- hjärtsjukdom t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt
- proarytmiska tillstånd, t.ex. bradykardi (<50 bpm)
- anamnes på ventrikulära dysrytmier
- okorrigerad hypokalemi och/eller hypomagnesemi
- och under samtidig administrering med substanser som förlänger QT- intervallet (se avsnitt 4.5) eftersom detta kan leda till ökad risk för ventrikulära arytmier, ibland med dödlig utgång.

QT-förlängningens storlek kan öka med ökade läkemedelskoncentrationer. Därför ska den rekommenderade dosen inte överskridas (se även avsnitt 4.8 och 4.9).

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

Kardiomyopati

Hos patienter som får behandling med klorokin har fall av kardiomyopati rapporterats, vilka har lett till hjärtsvikt, ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.8 och 4.9). Om tecken och symtom på kardiomyopati uppträder under behandling med klorokin, ska behandlingen avbrytas.

Stor försiktighet krävs vid långtidbehandling.

Kardiovaskulära undersökningar - patienter bör kontrolleras med kardiovaskulära undersökningar (främst EKG) årligen.

Patienten bör uppmärksammas på risken för allvarliga biverkningar vid överdosering. *Förskriv små förpackningar vid malariaprofylax!* Se vidare under *Överdosing*.

Innan långtidsbehandling påbörjas skall synskärpa (med patientens egna glasögon), centralt synfält (läsförmåga med läsglas) och färgsinne undersökas på vardera ögat. Därefter bör patienten kontrolleras varje år och oftare vid misstanke om retinapåverkan. Efter en totaldos av 300 g bör kontrollerna ske varje halvår.

Barn skall alltid kontrolleras av ögonläkare. Patienter med synskärpa mindre än 0.8 eller ålder över 65 år bör undersökas av ögonläkare innan behandling insättes.

Självmondsbeteende och psykiska störningar

Fall av självmondsbeteende och psykiska störningar har rapporterats hos patienter som behandlats med klorokin (se avsnitt 4.8), även hos patienter som inte har någon tidigare historik med psykiska störningar. Patienterna bör rekommenderas att genast uppsöka läkare om de upplever psykiska symtom under behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciklosporin: Kombination med ciklosporin kan kräva dosanpassning. Hos en patient behandlad med ciklosporin steg plasmakoncentrationen 3-faldigt när en terapeutisk dos av klorokin insattes p.g.a. misstänkt malaria. Samtidigt steg serumkreatinin. Hos tre andra patienter steg också plasmakoncentrationen av ciklosporin när en profylaktisk dosering av klorokin insattes.

Cimetidin: Cimetidin hämmar eliminationen av klorokin med måttligt förhöjda plasmakoncentrationer som följd. Sannolikt ringa klinisk betydelse.

Läkemedel med känd förlängande effekt på QT-intervallet/med potential att framkalla hjärtarytmi

Klorokin ska användas med försiktighet till patienter som får läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, t.ex. antiarytmika av klass IA och III, tricykliska antidepressiva, antipsykotika, vissa antiinfektiva medel, (t.ex. makrolider, inklusive azitromycin), på grund av ökad risk för ventrikulär arytm (se avsnitt 4.4 och 4.9). Halofantrin ska inte administreras tillsammans med klorokin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I djurförsök har klorokin i höga doser orsakat skelettmissbildningar hos djur. Under graviditet bör därför, tills ytterligare erfarenheter föreligger, klorokininfosfat undvikas annat än i doser avsedda som malariaprofylax. Någon risk vid de låga doser som då används har ej kunnat påvisas.

Amning

Klorokin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel, dimsyn och ackommodationsrubbnings kan förekomma. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

4.8 Biverkningar

Cirka 30% av behandlade patienter kan förväntas få biverkningar. Hud- (3%), gastrointestinala (ca 20%) och allmänna besvär (3%) dominerar.

Biverkningarna är listade nedan per organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($> 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$) samt Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni.

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

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi.

Psykiska störningar

Sällsynta: Psykotiska tillstånd

Ingen känd frekvens: Självmordsbeteende, psykos, aggression, vanföreställningar, paranoia, mani, uppmärksamhetsstörning, sömnstörningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Neuropati.

Ögon

Vanliga: Korneala opaciteter.

Mindre vanliga: Ackommodationsrubbingar, retinopatier.

Öron och balansorgan

Sällsynta: Hörselnedsättning (vanligen reversibel).

Hjärtat

Sällsynta: Kardiomyopati.

Ingen känd frekvens: Atrioventrikulärt block, QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, dyspepsi.

Lever och gallvägar

Sällsynta: Förhöjda leverenzymvärden. Hepatitisk reaktion.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Klåda (allergisk, förekommer hos ca 40% av patienter med LE), pigmentförändringar, exantem.

Mindre vanliga: Reversibel avblekning, grånad respektive avfall av hår.

Sällsynta: Exfoliativ dermatit.

Ingen känd frekvens: Blåsor inkluderande erythema multiforme, Sweets syndrom och allvarliga hudbiverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis. Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESSsyndrom), fotosensibilitet och exfoliativ dermatit. Akut generaliserat exantematös pustulos (AGEP) måste särskiljas från psoriasis, dock kan klorokin utlösa anfall av psoriasis. Det kan vara associerat med feber och leukocytos. Utgången är oftast gynnsam efter utsättande av preparatet.

Patienter med psoriasis förefaller vara mera mottagliga för svåra hudreaktioner.

Muskulosketala och systemet och bindväv

Mindre vanliga: Myopati.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Huvudvärk, yrsel.

Mindre vanliga: Aptitlöshet.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser medför allvarliga skador och risk för dödsfall. Klorokin-överdoser är *livshotande* redan vid en dos som motsvarar 25-50 mg bas/kg kroppsvikt vilket är detsamma som ett fåtal tabletter till barn.

Toxicitet: Snäv terapeutisk bredd. Stora individuella variationer. Småbarn speciellt känsliga. 13-16 mg/kg till barn har givit allvarlig intoxikation. Toxisk dos till vuxna 20 mg/kg. Lägsta letala dos till vuxna 3-4 g.

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, kränkningar. Vid allvarlig förgiftning tillkommer somnolens, koma, kramper (som även kan debutera sent), andningsdepression, apné. Vid allvarlig förgiftning kan även breddökade QRS-komplex, bradyarytmier, nodal rytm, QT-förlängning, AV-block, ventrikulär takykardi, ”torsades de pointes”, ventrikelflimmer blodtrycksfall, hjärtsvikt och asystoli förekomma. 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 > 4g klorokinbas (motsvarande 6,4 g klorokinofosfat) och ankommer tidigt eller som redan uppvisar hjärttoxiska symtom rekommenderas infusion av diazepam i dos om 2 mg/kg under 30 min (Sic!), därefter 2 mg/kg/24 tim i kontinuerlig infusion. Adrenalin i infusion insätts alltid vid BT < 100 mmHg i dos om 0,25 µg/kg/min initialt och sedan ökning av dosen med 0,25 µg/kg/min tills BT > 100 mmHg. I regel krävs kontrollerad andning. (Kontakta gärna Giftinformationscentralen vid behov för diskussion.) Snabbinfusion av natriumjoner och alkaliskt pH i blod (förslagsvis bikarbonat-tillförsel) vid breddökade QRS-komplex. Korrektion av hypokalemi och ev. acidosis. Vid ”torsade de pointes”, isoprenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min.) eller magnesiumsulfat, ev. pacemaker. Vid kvarstående cirkulationssvikt lämpligt att monitorera hemodynamiken och med ledning härav ge vätska i.v., dobutamin, och ev. noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min.). Vid terapiresistent cirkulationssvikt kan även glukagon 10 mg till vuxna (barn 50-150 µg/kg) i.v. under 2 min, ev. följt av infusion eller amrinon provas. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Vid kramper diazepam. Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antireumatikum och antimalariamedel, ATC-kod: P01BA01

Klorokin tillhör gruppen 4-aminokinoliner och användes vid behandling av vissa kollagena sjukdomar, såsom reumatoid artrit och lupus erythematosus av diskoid och disseminerande typ. Klorokin kan användas för profylax och behandling av polymorft ljuseksem.

Klorokin ackumuleras i intracellulära lysosomala strukturer t ex i lymfocyter, makrofager, fibroblaster och granulocyter och utövar där effekter, vilka kan modifiera cellernas inflammationssvar.

Antimalariapreparat hämmar många fagocytfunktioner inklusive frisättningen av reaktiva syreprodukter, minskar antigenhanteringen och kan reducera det lymfocytära antigena svaret.

Interleukin-1 frisättningen från monocytter/makrofager reduceras, vilket kan ha uttalade effekter för sjukdomsprocessen.

Verkningsmekanismen vid malaria är inte fullständigt klarlagd men preparatet är en svag bas som koncentreras i malariaparasitens vakuol via s.k. ion-trapping men sannolikt även med hjälp av en aktiv transport. I parasitvakuolen sker en nedbrytning av hemoglobin till för parasiten toxiskt ferriprotoporfyrin IX. Klorokinets effekt utövas genom hämning av det polymeras som detoxifierar ferriprotoporfyrin IX. Klorokin har bara effekt på malariaparasiter inne i erythrocyterna och ej på preerythrocytära former. För att preerythrocytära former av Plasmodium falciparum skall hinna utvecklas till erythrocytär fas måste därför klorokinprofylaxen fortsätta 4 veckor efter hemkomst från malariaområde.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Klorokin absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 3-6 timmar. Ca 50% är bundet i plasmaprotein. Klorokin har hög vävnadsaffinitet särskilt till melaninrika organ. Distributionsvolymen är mycket stor (100-300 liter/kg). Klorokin utsöndras långsamt huvudsakligen genom njurarna. Utsöndringen kan påskyndas genom surgörning av urinen.

Halveringstid under pågående medicinering är ca 3-5 dygn. Efter avslutad medicinering minskar urin- och plasmakoncentrationen med en halveringstid på 6-7 dagar under första månaden. Därefter blir halveringstiden successivt längre. Vid nedsatt njurfunktion är halveringstiden förlängd.

Jämviktskoncentration inträder efter ca 6 veckors medicinering (gäller dosering vid malariaprofylax).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna: Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri, magnesiumstearat, talk, mikrokristallin cellulosa

Filmdragering: Basisk butylerad metakrylat-sampolymer, vanillin, titandioxid (E171), talk, magnesiumstearat, makrogol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (PVC/aluminium), 20 och 100 tabletter

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RPH Pharmaceuticals AB
Box 603
101 32 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

160 mg: 9005
250 mg: 8727

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

160 mg:
Datum för det första godkännandet: 6 december 1974
Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2010
250 mg:
Datum för det första godkännandet: 30 mars 1973
Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-10