

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxychloroquinesulfaat Accord 200 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat:

Hydroxychloroquinesulfaat 200 mg

Hulpstofmet bekend effect

Elke tablet bevat 35,50 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, pindavormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met een afmeting van ongeveer  $12,80 \pm 0,05$  mm x  $6,10 \pm 0,05$  mm, en met de opdruk 'H11' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Hydroxychloroquinesulfaat Accord tabletten worden aanbevolen voor de behandeling van reumatoïde artritis, discoïde en systemische lupus erythematoses en fotodermatosen.

Dit geneesmiddel is bij volwassenen ook geïndiceerd voor de preventie en de behandeling van ongecompliceerde malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* en voor chloroquinegevoelige *P. falciparum*.

#### Pediatrische patiënten ( $\geq 6$ jaar en $\geq 31$ kg)

Behandeling van juveniele idiopathische artritis (in combinatie met andere behandelingen), discoïde en systemische lupus erythematoses.

Ook geïndiceerd voor de preventie en de behandeling van ongecompliceerde malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* en voor chloroquinegevoelige *P. falciparum*.

Chloroquine-resistente *P. falciparum*, en in toenemende mate chloroquine-resistente *P. vivax*, komen in vele gebieden voor, wat de bruikbaarheid van hydroxychloroquine in deze gebieden beperkt.

Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen anti-malariamiddelen moeten in acht genomen worden (bijvoorbeeld WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Hydroxychloroquine is cumulatief in zijn werking en heeft enige weken nodig om zijn therapeutisch effect te bereiken bij reumatische aandoeningen, terwijl milde bijwerkingen relatief vroeg kunnen optreden.

Voor reumatische aandoeningen moet de behandeling worden gestaakt als er na 6 maanden geen verbetering is opgetreden.

#### ***Reumatoïde artritis***

*Volwassenen (inclusief ouderen)*

Startdosering: 400 mg als enkelvoudige dosis of verdeeld over twee giften, eenmaal per dag.

De behandeling moet 6-8 weken worden voortgezet voordat het effect wordt beoordeeld.

Bij een goede respons kan de dagelijkse dosering na drie maanden worden verminderd.

Onderhoudsdosering: 200 mg per dag en later eventueel 200 mg om de dag.

### ***Juvenile idiopathische artritis***

*Pediatrische patiënten*

De minimaal effectieve dosering dient te worden gehanteerd en mag niet meer bedragen dan 6,5 mg/kg/dag gebaseerd op het zogenaamde *ideal body weight* (IBW). De tablet van 200 mg is daarom niet geschikt voor kinderen met een IBW van minder dan 31 kg (zie rubriek 4.3).

### ***Systemische en discoïde lupus erythematoses***

*Volwassenen*

Startdosering: 400 mg (als enkelvoudige dosis of verdeeld over twee giften) tot 600 mg (als enkelvoudige dosis of verdeeld over twee of drie giften) eenmaal per dag (enige weken lang indien nodig). De maximumdosis mag niet hoger zijn dan 6,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Onderhoudsdosering: 200-400 mg als enkelvoudige dosis of verdeeld over twee giften eenmaal per dag.

*Pediatrische patiënten*

De minimaal effectieve dosering dient te worden gehanteerd en mag niet meer bedragen dan 6,5 mg/kg/dag gebaseerd op het zogenaamde *ideal body weight* (IBW). De tablet van 200 mg is daarom niet geschikt voor kinderen met een IBW van minder dan 31 kg (zie rubriek 4.3).

### ***Fotodermatosen***

*Volwassenen*

400 mg per dag als enkelvoudige dosis of verdeeld over twee giften eenmaal per dag is doorgaans voldoende.

De behandeling dient beperkt te blijven tot periodes van maximale blootstelling aan licht.

### ***Malaria***

Profylaxe van malaria

De profylaxe moet beginnen één week voor aankomst in het gebied waar malaria heerst, en tot vier weken na vertrek uit dat gebied worden voortgezet.

*Volwassenen*

400 mg per week op dezelfde dag van elke week.

*Kinderen*

De wekelijkse profylactische dosering is 6,5 mg per kg lichaamsgewicht, maar mag niet boven de maximale volwassen dosering uitkomen, ongeacht het lichaamsgewicht. De tablet van 200 mg is daarom niet geschikt voor kinderen met een IBW van minder dan 31 kg (zie rubriek 4.3).

### **Behandeling van een acute aanval van ongecompliceerde malaria**

*Volwassenen*

Startdosering van 800 mg gevolgd na 6-8 uur door 400 mg en daarna 400 mg op elk van de twee volgende dagen (totaal 2 gram hydroxychloroquinesulfaat).

Voor de behandeling van een aanval van een *Plasmodium falciparum* infectie en om een acute aanval van *Plasmodium vivax* infectie te onderdrukken is een eenmalige dosering van 800 mg voldoende.

Bij het voorschrijven van een behandeling dienen officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen anti-malariamiddelen in acht genomen te worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

Behandeling van een infectie met *Plasmodium malariae*, *P. vivax* en *P. ovale* moet afgesloten worden met een behandeling met een 8-aminochinoline om de extra-erythrocytaire fase van de plasmodiumcyclus te elimineren.

### *Kinderen*

13 mg/kg hydroxychloroquinesulfaat bij kinderen is vergelijkbaar met 800 mg bij volwassenen en 6,5 mg/kg hydroxychloroquinesulfaat bij kinderen is vergelijkbaar met 400 mg bij volwassenen.

Een totaal dosis van maximaal 2 gram wordt toegediend over drie dagen, als volgt:

- Eerste dosering: 13 mg/kg (maximaal 800 mg eenmalig).
- Tweede dosering: 6,5 mg/kg (maximaal 400 mg) 6 uur na de eerste dosering.
- Derde dosering: 6,5 mg/kg (maximaal 400 mg) 18 uur na de tweede dosering.
- Vierde dosering: 6,5 mg/kg (maximaal 400 mg) 24 uur na de derde dosering.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### *Patiënten met verminderde/nier- en leverfunctie*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Een verlaging van de dosering kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Elke dosis moet na de maaltijd worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), voor 4-aminoquinolines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- myasthenia gravis
- bestaande maculopathie van het oog
- retinitis pigmentosa
- leeftijd jonger dan 6 jaar (200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een gewicht < 31 kg)

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### **Suïcidaal gedrag en psychische stoornissen**

Er is melding gemaakt van suïcidaal gedrag en psychische stoornissen bij sommige patiënten die werden behandeld met hydroxychloroquine (zie rubriek 4.8). Psychische bijwerkingen treden doorgaans binnen de eerste maand na de start van de behandeling met hydroxychloroquine op en zijn ook gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van psychische stoornissen. Patiënten dient te worden geadviseerd om onmiddellijk een arts te raadplegen als zij tijdens behandeling last krijgen van psychische symptomen

### **Rethinopathie**

- Alle patiënten moeten voor het begin van de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Accord een oftalmologisch onderzoek ondergaan. Daarna moet het onderzoek minimaal elke 6 maanden worden herhaald.
- Retinale toxiciteit is voornamelijk dosis gerelateerd. Het risico van beschadiging van de retina is klein bij dagelijkse doseringen tot 6,5 mg/kg lichaamsgewicht. Het overschrijden van de aanbevolen dagelijkse dosering geeft een sterke verhoging van het risico op retinale toxiciteit.

Het onderzoek moet bestaan uit het testen van de gezichtsscherpte, het kleurenzien en het centrale gezichtsveld met een rood vlak, zorgvuldige oftalmoscopie en fundoscopie.

In de volgende situaties moet het onderzoek frequenter plaatsvinden en worden afgestemd op de patiënt:

- dagelijkse dosering hoger dan 6,5 mg/kg mager lichaamsgewicht. Gebruik van het absolute lichaamsgewicht als richtlijn voor de dosis kan leiden tot overdosering bij obese patiënten
- nierinsufficiëntie
- afgenomen gezichtsscherpte
- leeftijd hoger dan 65 jaar
- cumulatieve dosis van meer dan 200 g.

De behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Accord moet onmiddellijk worden gestaakt als de patiënt pigmentafwijkingen, een gezichtsvelddefect of andere afwijkingen krijgt die niet kunnen worden toegeschreven aan accommodatieproblemen (zie ook rubriek 4.8). Patiënten moeten onder controle blijven omdat retinaveranderingen en gezichtsstoornissen zelfs na stopzetting van de behandeling progressie kunnen vertonen (zie ook rubriek 4.8).

Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze retinatoxiciteit veroorzaken, zoals tamoxifen, wordt afgeraden.

### **Hypoglykemie**

Het is aangetoond dat hydroxychloroquine ernstige hypoglykemie kan veroorzaken, inclusief bewustzijnsverlies wat levensbedreigend kan zijn bij zowel patiënten die antidiabetica gebruiken, als patiënten die deze niet gebruiken. Patiënten die hydroxychloroquine krijgen, dienen te worden gewezen op het risico op hypoglykemie en op de bijbehorende klinische tekenen en symptomen. Bij patiënten die tijdens de behandeling met hydroxychloroquine klinische symptomen van hypoglykemie vertonen, dient de bloedglucosespiegel te worden bepaald en moet de behandeling zo nodig worden heroverwogen.

Extrapiramidale verschijnselen kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met hydroxychloroquine (zie rubriek 4.8).

### **Verlenging van het QTc-interval**

Hydroxychloroquine heeft het potentieel om bij sommige patiënten het QTc-interval te verlengen. Hydroxychloroquine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een aangeboren of verworven gedocumenteerde QT-tijd verlenging en/of bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals:

- hartaandoeningen, bijv. hartfalen, myocardinfarct,
- proarritmische aandoeningen, bijv. bradycardie (< 50 bpm)
- een voorgeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen
- niet-gecorrigeerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie
- en tijdens gelijktijdige toediening van QT-tijd-verlengende middelen (zie rubriek 4.5), aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen, soms met fatale afloop.

De omvang van de QT-tijd-verlenging kan toenemen met toenemende concentraties van de werkzame stof. Daarom dient de aanbevolen dosering niet te worden overschreden (zie ook rubrieken 4.8 en 4.9). Indien tekenen van hartritmestoornissen zich voordoen tijdens de behandeling met hydroxychloroquine, dient de behandeling te worden gestaakt en moet een ECG worden gemaakt.

### **Cardiomyopathie / chronische cardiale toxiciteit**

Gevalen van hartfalen als gevolg van cardiomyopathie zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met hydroxychloroquine, in enkele gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8 en 4.9). Periodiek klinisch onderzoek naar signalen en symptomen van cardiomyopathie wordt geadviseerd. Het gebruik van hydroxychloroquine dient te worden gestaakt als tijdens de behandeling cardiomyopathie ontstaat. Men dient beducht te zijn op chronische toxiciteit als geleidingsstoornissen (bundeltakblok / atrioventriculair hartblok) en ook biventriculaire hypertrofie worden gediagnostiseerd (zie rubriek 4.8).

Hydroxychloroquinesulfaat Accord moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die bijwerkingen op de ogen en de huid kunnen veroorzaken.

### **Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)**

Gevalen van ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld tijdens behandeling met hydroxychloroquine. Voor patiënten met ernstige dermatologische reacties kan ziekenhuisopname noodzakelijk zijn, omdat deze aandoeningen levensbedreigend en mogelijk fataal

kunnen zijn. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op ernstige huidreacties, moet hydroxychloroquine onmiddellijk worden gestaakt en moet alternatieve behandeling worden overwogen.

#### **Andere monitoring bij langdurige behandelingen**

Bij langdurige therapie dient de dagelijkse dosering zo laag mogelijk te worden gehouden, waarbij een totale dosering van 400 mg/dag/jaar als bovengrens wordt aangehouden, hetgeen overeenkomt met 6 mg/kg.

Voorzichtigheid moet ook worden betracht in de volgende gevallen:

- bij patiënten met lever- of nieraandoeningen en bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die deze organen kunnen aantasten. De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).
- Bij patiënten met ernstige gastro-intestinale, neurologische of bloedbeeldafwijkingen.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met overgevoeligheid voor kinine, patiënten met glucose-6-fosfaat -dehydrogenase-deficiëntie, porfyria cutanea tarda, wat door het gebruik van hydroxychloroquine kan verergeren, en bij patiënten met psoriasis, aangezien hydroxychloroquine het risico op huidreacties lijkt te vergroten.

Patiënten die langdurig behandeld worden, dienen periodiek een bloedonderzoek (full blood count (FBC)) te krijgen en als er zich abnormaliteiten ontwikkelen, dient de behandeling met hydroxychloroquine stopgezet te worden (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten die langdurig worden behandeld dienen periodiek onderzocht te worden op skeletspierfunctie en peesreflexen. Als zich zwakte voordoet, moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt (zie rubriek 4.8).

#### **Ototoxiciteit**

Door hydroxychloroquinesulfaat veroorzaakte ototoxiciteit komt zeer zelden voor, maar kan irreversibel zijn (zie rubriek 4.8). Artsen dienen alle patiënten bij het begin van de behandeling te informeren over de risico's en dienen te overwegen om patiënten te volgen met eerdere of gelijktijdige factoren die tot audiovestibulaire insufficiëntie leiden.

#### **Malaria**

Hydroxychloroquine is niet werkzaam tegen chloroquine-resistente stammen van *P. falciparum* en *P. vivax* en ook niet tegen de exo-erythrocytaire vormen van *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*.

Langdurig gebruik als profylaxe voor malaria bij kinderen moet worden vermeden.

#### **Pediatrische patiënten**

Jonge kinderen zijn extra gevoelig voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines, daarom moeten patiënten de sterke aanbeveling krijgen Hydroxychloroquine Accord buiten het zicht en bereik van kinderen te bewaren.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn aanwijzingen dat 4-aminochinolines, zoals hydroxychloroquine, farmacologisch onverenigbaar zijn met mono-amino-oxidaseremmers.

Van hydroxychloroquinesulfaat is gemeld dat het de digoxineplasma'spiegel verhoogt. Daarom dient de digoxinespiegel in het serum regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten die met beide middelen worden behandeld (hydroxychloroquine en digoxine).

Chloroquine kan de antilichaamrespons op het rabiësvaccin verminderen. Bij gelijktijdig gebruik van chloroquine wordt intracutane toediening van rabiësvaccin ontraden. De respons na intramusculaire toediening wordt over het algemeen als voldoende beschouwd.

*Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen/die hartritmestoornissen kunnen induceren*

Hydroxychloroquine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijv. antiaritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, bepaalde middelen tegen infecties vanwege het toegenomen risico op ventriculaire ritmestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 4.9). Halofantrine mag niet worden toegediend in combinatie met hydroxychloroquine.

Bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en hydroxychloroquine werd een verhoogde plasmaconcentratie van ciclosporine gemeld.

Hydroxychloroquine kan de gevoeligheid voor epileptische episoden vergroten. Het gelijktijdige gebruik van hydroxychloroquine en antimalariamiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel voor convulsies verlagen (bijv. mefloquin) kan het risico op convulsies verhogen.

De werkzaamheid van anti-epileptica kan mogelijk worden verstoord als deze gelijktijdig met hydroxychloroquine worden toegediend.

Aangezien hydroxychloroquine het effect van een hypoglykemische behandeling versterkt, kan een verlaging van de insulinedosering of andere anti-diabetische geneesmiddelen noodzakelijk zijn.

Hydroxychloroquine remt CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2D6 remmen wordt afgeraden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Hydroxychloroquine passeert de placenta. Een redelijke hoeveelheid data bij zwangere vrouwen (tussen 300-1000 prospectieve zwangerschappen) toont geen misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit gerelateerd aan profylactisch hydroxychloroquine.

Dierexperimentele studies zijn ontoereikend wat betreft bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De quinine-derivaat chloroquine wordt in aanbevolen doseringen voor profylaxe (en behandeling) van malaria als veilig beschouwd voor zwangere vrouwen. Na langdurig dagelijks gebruik van chloroquine in hoge doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens zijn sporadisch schadelijke effecten gezien (cochleovestibulaire en retina afwijkingen) die niet werden bevestigd in grotere reeksen. Hoewel deze effecten niet beschreven zijn voor hydroxychloroquine dient het dagelijks gebruik van hydroxychloroquine in hoge doseringen (zoals voor systemische lupus erythematodes, reumatoïde arthritis en behandeling van acute aanval van malaria) alleen te geschieden op strikte indicatie en indien het risico van stoppen met de behandeling groter is dan het mogelijke risico voor de foetus. Hydroxychloroquine mag gebruikt worden voor malaria profylaxe tijdens de zwangerschap, aangezien bij gebruik van de profylactische doseringen er geen schadelijke effecten bij de foetus werden aangetoond.

### **Borstvoeding**

Hydroxychloroquine wordt uitgescheiden in moedermelk van de mens. Beschikbare data in zuigelingen tijdens langdurige behandeling zijn slechts zeer beperkt. De voorschrijver moet de mogelijke risico's en voordelen van het gebruik tijdens de periode van borstvoeding tegen elkaar afwegen en daarbij rekening houden met de indicatie en de behandelingsduur.

Bij doseringen eenmaal per week, zoals voor malaria profylaxe, vermindert de beschikbare hoeveelheid hydroxychloroquine voor de zuigeling aanzienlijk en is de kans op accumulatie en toxiciteit veel lager. Als hydroxychloroquine wordt gebruikt voor malaria profylaxe, mag het tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt. Hoewel borstvoeding tijdens behandeling voor malaria profylaxe niet schadelijk geacht wordt, is de uitgescheiden hoeveelheid echter onvoldoende om er enige profylactische werking bij het kind mee te behalen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over effecten van hydroxychloroquine op de vruchtbaarheid in de mens (zie rubriek 5.3).

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vermindering van het accommodatievermogen is gemeld kort na het begin van de behandeling, wat wazig zicht kan veroorzaken. Patiënten moeten worden gewaarschuwd om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen. Bovendien kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8). Als de aandoening niet zelflimiterend is, verdwijnt die na dosisverlaging of staking van de behandeling.

### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en ingedeeld volgens de frequentie. De frequentie categorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: *Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ), *niet bekend* (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Myelosuppressie		Anemie, aplastische anemie, granulocytose, leukopenie, trombocytopenie, tot uiting komen of verergering van porfyrie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		Affect-labiliteit	Nervositeit			Duizeligheid, suïcidaal gedrag, psychose, depressie, hallucinaties, angst, agitatie, verwardheid, wanen, manie en slaapstoornissen
Zenuwstelsel-aandoeningen				Convulsies		Emotionele stoornissen, hoofdpijn, extrapiramidale verschijnselen zoals dystonie, dyskinesie, tremor (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen				Retinopathie met veranderingen in pigmentatie en		Patiënten met veranderingen in het netvlies

				effecten op het gezichtsveld <sup>1</sup>		kunnen aanvankelijk asymptomatisch zijn, of scomeatus zicht hebben met paracentrale en pericentrale ringtypes, tijdelijke scotoma's en afwijkende kleurwaarneming. Veranderingen van het hoornvlies, inclusief oedeem en troebelingen <sup>2</sup> . Wazig zien als gevolg van accommodatiestoornissen <sup>3</sup> .
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					Gehoorverlies (irreversibel)	Vertigo en tinnitus
Hartaandoeningen				Cardiomyopathie, wat hartfalen als gevolg kan hebben, in enkele gevallen met dodelijke afloop. T-top afwijkingen in ECG.		Geleidingsstoornissen (bundeltakblok/ atrio-ventriculair hartblok) (zie rubriek 4.4). Biventriculaire hypertrofie (zie rubriek 4.4) QT-verlenging bij patiënten met een risico hierop, wat kan leiden tot aritmie (torsades de pointes, ventriculaire tachycardie) (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Maagdarmsstelselaandoeningen			Misselijkheid, diarree, buikpijn <sup>4</sup>	Braken <sup>4</sup>		
Lever- en galaandoeningen						Abnormale leverfunctietesten, fulminante leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag			Erythema multiforme, fotosensitiviteit, exfoliatieve dermatitis, Sweet-syndroom en ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale



						necrolyse (TEN), geneesmiddelen huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), zie rubriek 4.4. AGEP moet duidelijk onderscheiden worden van psoriasis, hoewel hydroxy-chloroquine een aanval van psoriasis kan uitlokken. Deze gevallen kunnen gepaard gaan met koorts en hyperleukocytose. De evolutie is meestal gunstig na stopzetting van de behandeling met hydroxychloroquine.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Myopathie <sup>5</sup> , Neuromyopathie leidend tot progressieve zwakte en atrofie van proximale spiergroepen. Verwante milde sensorische veranderingen, verminderde peesreflexen en afwijkende zenuwgeleiding kunnen optreden.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						Urticaria, angio-oedeem en bronchospasmen.
Nier- en urineweg-aandoeningen					Gedurende lange-termijntherapie met de structureel- verwante chloroquinefosfaat trad een omkeerbare fosfolipidose	

					op (toegenomen accumulatie van intracellulaire fosfolipiden), waaronder renale fosfolipidose. In dit geval kan een verminderde nierfunctie verergeren.	
--	--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> In een vroeg stadium is de verandering reversibel na het staken van de behandeling met hydroxychloroquinesulfaat. Indien retinopathie zich heeft kunnen ontwikkelen, kan de aandoening verder voortschrijden zelfs na het stoppen met de behandeling.

<sup>2</sup> De veranderingen zijn symptoomloos of kunnen visusstoornissen veroorzaken zoals halo's, wazig zien en fotofobie. Zij zijn van voorbijgaande aard en reversibel na het staken van de behandeling.

<sup>3</sup> Dit is dosisafhankelijk en reversibel.

<sup>4</sup> Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosis of na het staken van de behandeling.

<sup>5</sup> Dit kan reversibel zijn als de behandeling wordt beëindigd, herstel kan echter vele maanden duren.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering met 4-aminoquinolines is vooral gevaarlijk voor jonge kinderen. Kleine hoeveelheden van 1-2 gram zijn fataal gebleken.

### **Symptomen**

De symptomen van overdosering kunnen zijn: hoofdpijn, visusstoornissen, cardiovasculaire collaps, convulsies en hypokaliëmie, ritme- en geleidingsstoornissen, inclusief QT-verlenging, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, gevolgd door plotselinge en mogelijk fatale ademhalings- en hartstilstand. Omdat deze effecten snel na de inname van de overdosering ontstaan, moet onmiddellijk worden behandeld.

Bij ernstige vergiftiging kunnen een verbreed QRS complex, bradyaritmieën, atrioventriculair hartritme, QT-verlenging, atrioventriculair blok, ventriculaire tachycardie, torsades de pointes en ventrikelfibrilleren optreden.

### **Maatregelen**

Binnen een uur na inname moet de maag onmiddellijk worden gelegeerd door braken of maagspoeling. Geactiveerde kool in een dosis van tenminste vijfmaal de overdosis, kan verdere absorptie tegengaan wanneer het d.m.v. een sonde na een maagspoeling en binnen 30 minuten van de overdosis in de maag wordt achtergelaten.

Parenterale toediening van diazepam moet worden overwogen bij gevallen van overdosering. Het is aangetoond dat dit gunstig is bij het terugdraaien van de cardiotoxiciteit door chloroquine.

Kunstmatige ademhaling kan noodzakelijk zijn en intubatie of tracheotomie moet worden overwogen. Shock dient te worden behandeld met vocht (indien noodzakelijk met plasmavolumevergroeters) met monitoring van de centraal veneuze druk. In ernstige gevallen moet toediening van dopamine worden overwogen.

Een patiënt die de acute fase overleeft en asymptomatisch is, dient ten minste 6 uur nauwkeurig te worden geobserveerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antiprotozoica, aminochinolinen.  
ATC-code: P01BA02

Antimalariamiddelen zoals chloroquine en hydroxychloroquine hebben verscheidene farmacologische effecten die verband kunnen houden met het therapeutische effect bij de behandeling van reuma, maar de rol van elk is niet bekend. Dit houdt o.a. in: interactie met sulfhydrylgroepen, verandering van de enzymactiviteit (inclusief fosfolipase, NADH-cytochroom C reductase, cholinesterase, proteases en hydrolases), binding aan DNA, stabilisatie van lysosomale membranen, remming van prostaglandinesynthese, remming van polymorfonucleaire-cel-chemotaxis en fagocytose, mogelijke beïnvloeding van de interleukine-1-productie uit monocyten en remming van neutrofiele superoxide-afgifte. Concentratie in intracellulaire vesicula en stijging van de pH in deze vesicula kunnen een verklaring zijn voor de antiprotozoaire en antireumatische werking.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Hydroxychloroquine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde biologische beschikbaarheid is ongeveer 74%.

#### Distributie

Distributie vindt plaats in het gehele lichaam, accumulatie vindt plaats in bloedcellen en weefsels zoals lever, longen, nieren en de ogen. Het deel gevonden in plasma is voor ongeveer 50% gebonden aan plasmaproteïnen.

#### Biotransformatie

Het wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd in de lever tot actieve geëthyleerde metabolieten en eliminatie vindt voornamelijk plaats via de nieren (23-25% onveranderd), maar ook via gal.

#### Eliminatie

Eliminatie is traag, de terminale eliminatie halfwaarde tijd is ongeveer 50 dagen (totaal bloed ) en 32 dagen (plasma).

Hydroxychloroquine passeert de placenta en zal waarschijnlijk evenals chloroquine uitgescheiden worden in de moedermelk.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens die van belang zijn voor de voorschrijvende arts die een toegevoegde waarde zouden hebben voor wat al in andere rubrieken van de SPK wordt vermeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Povidon (E1201)

Magnesiumstearaat (E470b)

### Coating

Polyvinylalcohol (E1203)

Talk (E553b)

Macrogol

Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminium blisterverpakking. Verpakkingsgrootten à 20, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 124755

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 24 augustus 2022