

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxychloroquinesulfaat Teva 200 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg hydroxychloroquinesulfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Hydroxychloroquinesulfaat Teva 200 mg filmomhulde tabletten zijn wit, ongeveer 9,5 mm, rond, biconvex, aan een zijde bedrukt met "200" en aan de andere zijde niet bedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Reumatoïde artritis.
- Discoïde en systemische lupus erythematodes.
- Behandeling van acute aanvallen van ongecompliceerde malaria en profylaxe van malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* en *P. malariae*.

Kinderen (≥6 jaar en ≥35 kg)

- Discoïde en systemische lupus erythematodes.
- Behandeling van acute aanvallen van ongecompliceerde malaria en profylaxe van malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* en *P. malariae*.

Chloroquine-resistente *P. falciparum*, en in toenemende mate chloroquine-resistente *P. vivax*, komen in vele gebieden voor, hetgeen de bruikbaarheid van hydroxychloroquine in deze gebieden beperkt. Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht worden genomen (bijv. WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Reumatoïde Arthritis

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

Volwassenen: begindosering is 400 mg per dag.

De behandeling dient gedurende 6-8 weken te worden voortgezet voordat het effect wordt beoordeeld. Gedurende deze periode kan Hydroxychloroquinesulfaat Teva worden gecombineerd met prostaglandinesynthetaseremmers (bijv. acetylsalicylzuur of indomethacine). Combinatietherapie met goud of fenylbutazon wordt niet aanbevolen.

De behandeling dient te worden gestopt als er na 6 maanden geen verbetering is.

Bij een goede respons kan de dagelijkse dosering na drie maanden worden verlaagd tot een onderhoudsdosering van 200 mg per dag en later eventueel tot 200 mg om de dag.

Systemische en Discoïde Lupus Erythematodes

Volwassenen: begindosering 400 mg tot 600 mg per dag (een aantal weken indien nodig).

Onderhoudsdosering: 200 mg tot 400 mg per dag.

Kinderen: de minimaal effectieve dagdosering dient te worden gehanteerd en mag niet meer bedragen dan 6,5 mg/kg/dag gebaseerd op een 'ideal body weight' (IBW) of 400 mg per dag. De tablet van 200 mg is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar (<35 kg) (zie rubriek 4.3).

Malaria

Profylaxe

Volwassenen: 400 mg per week, de dosering dient telkens op dezelfde dag van de week te worden ingenomen.

Kinderen: de wekelijkse profylactische dosering is 6,5 mg per kg lichaamsgewicht, maar mag niet boven de maximale dosering voor volwassenen uitkomen, ongeacht het lichaamsgewicht. De tablet van 200 mg is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar (<35 kg) (zie rubriek 4.3).

Profylaxe dient één week voor aankomst in een malariagebied te beginnen en dient te worden voortgezet tot ten minste vier tot acht weken na vertrek uit dat gebied.

Behandeling van een acute aanval van ongecompliceerde malaria

Volwassenen: begindosering van 800 mg gevolgd door 400 mg na 6-8 uur en vervolgens 400 mg per dag op de twee volgende dagen (in totaal 2 gram hydroxychloroquinesulfaat).

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

Bij het voorschrijven van een behandeling dienen officiële richtlijnen en lokale informatie te worden verschaft. Er moet rekening worden gehouden met het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen. (Voorbeelden hiervan omvatten WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen).

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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

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. De tablet van 200 mg is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar (<35 kg) (zie rubriek 4.3).

Een totaal dosering van maximaal 2 gram zal als volgt, gedurende drie dagen worden toegediend:

- eerste dosering: 13 mg per kg (maximaal een enkele dosis van 800 mg)
- tweede dosering: 6,5 mg per kg (maximaal 400 mg) 6 uur na de eerste dosering
- derde dosering: 6,5 mg per kg (maximaal 400 mg) 18 uur na de tweede dosering
- vierde dosering: 6,5 mg per kg (maximaal 400 mg) 24 uur na de derde dosering.

Verminderde nier- en leverfunctie

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

Wijze van toediening

Hydroxychloroquinesulfaat Teva moet na de maaltijd worden ingenomen.

Chronisch gebruik als malariaprofylaxe bij kinderen dient te worden vermeden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor 4-aminoquinolineverbindingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Bestaande maculopathie van het oog.
- Retinitis pigmentosa.
- De 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Retinopathie

Voorafgaand aan de start van de behandeling dient de patiënt te worden onderzocht op gezichtsscherpte, gezichtsveld, kleurenzien en veranderingen met betrekking tot het netvlies (bijv. scotoom, nyctalopie) middels zorgvuldige oftalmoscopie en fundoscopie. De onderzoeken dienen elke 3 maanden te worden herhaald. Indien veranderingen in het zicht optreden, dient de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Teva te worden gestaakt en dienen oogonderzoeken elke 3-6 maanden te worden herhaald.

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Netvlies toxiciteit is voornamelijk dosisgerelateerd. Het risico op beschadiging van het netvlies is klein bij dagelijkse doseringen tot 6,5 mg/kg lichaamsgewicht. Overschrijden van de aanbevolen dagelijkse dosering verhoogt het risico op netvlies toxiciteit significant.

De frequentie van 'follow-up'-onderzoeken moet, in de volgende gevallen, worden verhoogd en aangepast aan de patiënt:

- 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
- cumulatieve dosering van meer dan 200 g
- ouderen
- afgenomen gezichtsscherpte.

Bij elke verstoring van het gezichtsveld (gezichtsscherpte, kleurenzien e.d.), dient de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Teva onmiddellijk te worden gestaakt. De patiënt dient zorgvuldig te worden gemonitord.

Veranderingen in het netvlies en stoornissen van het zicht kunnen zelfs na het beëindigen van de behandeling progressie vertonen (zie rubriek 4.8).

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

Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze retinale toxiciteit veroorzaken, zoals tamoxifen, wordt niet aanbevolen.

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 erop te worden gewezen dat er een risico op hypoglykemie en de bijbehorende klinische tekenen en symptomen bestaat. Bij patiënten die tijdens de behandeling met hydroxychloroquine verschijnselen van hypoglykemie vertonen, dient de bloedglucosespiegel te worden bepaald en moet de behandeling zo nodig worden heroverwogen.

Chronische cardiale toxiciteit

Gevalen van hartfalen, in enkele gevallen met dodelijke afloop, als gevolg van cardiomyopathie zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met hydroxychloroquine (zie rubriek 4.8 en 4.9). Periodiek klinisch onderzoek naar signalen en symptomen van cardiomyopathie wordt geadviseerd en het gebruik van Hydroxychloroquinesulfaat Teva dient te worden gestaakt als cardiomyopathie ontstaat.

Men dient bedacht te zijn op chronische toxiciteit als geleidingsstoornissen (bundeltakblok/atRIOventriculair hartblok) en ook biventriculaire hypertrofie worden gediagnostiseerd.

Suïcidaal gedrag en psychische stoornissen

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

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.

Overige controles bij langdurige behandelingen

Patiënten die langdurig behandeld worden, dienen periodiek een bloedonderzoek (bloedbeeld: 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 op langetermijntherapie dienen periodiek te worden onderzocht op skeletspierfunctie en peesreflexen. Indien zich zwakte voordoet, dient de behandeling met dit middel te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Overige waarschuwingen

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

Hoewel de kans op beenmergdepressie laag is, wordt aangeraden het bloedbeeld regelmatig te controleren en hydroxychloroquine therapie moet worden gestopt wanneer bloedbeeldafwijkingen zich voordoen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Een dosisreductie kan nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gastro-intestinale, neurologische of bloedbeeldafwijkingen.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met overgevoeligheid voor kinine. Patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie, porfyrie (die kan verergeren door hydroxychloroquine) of psoriasis kunnen een verhoogd risico op huidreacties hebben.

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*.

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:

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

- hartaandoeningen, bijv. hartfalen, myocardinfarct
- proaritmische 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 het geneesmiddel. 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.

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.

Hepatotoxiciteit

Er zijn ernstige gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (drug-induced liver injury (DILI)) waaronder hepatocellulaire schade, cholestatische leverschade, acute hepatitis, gemengde hepatocellulaire/cholestatische leverschade en fulminant leverfalen (inclusief fatale gevallen) gemeld tijdens gebruik van hydroxychloroquine.

Risicofactoren zijn onder meer een reeds bestaande leveraandoening of predisponerende aandoeningen zoals uroporfyrinogeendecarboxylasedeficiëntie of gelijktijdige gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen.

Klinische evaluatie en leverfunctietesten moeten direct worden uitgevoerd bij patiënten met klachten die wijzen op leverschade. Bij patiënten met significante afwijkingen in de leverfunctie (zie rubriek 4.8) dienen artsen de voordelen/risico's van het voortzetten van de behandeling af te wegen.

Hepatitis B reactivering

Reactivering van het hepatitis B-virus is gemeld bij patiënten die werden behandeld met hydroxychloroquine in combinatie met andere immunosuppressiva.

Pediatrische patiënten

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Jonge kinderen zijn vooral gevoelig voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines. Hydroxychloroquine dient buiten het zicht en bereik van kinderen te worden gehouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Farmacodynamische interacties

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

Hydroxychloroquine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijv. antiaritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, bepaalde middelen tegen infecties (antibacteriële middelen, zoals fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin), macroliden (bijv. azitromycine), antiretrovirale middelen zoals saquinavir, anti-schimmels zoals fluconazol, antiparasitaire geneesmiddelen zoals pentamidine) vanwege het toegenomen risico op ventriculaire ritmestoornissen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9). Halofantrine mag niet worden toegediend in combinatie met hydroxychloroquine.

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

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.

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

Hydroxychloroquine kan de drempelwaarde voor epileptische aanvallen verlagen. Gelijktijdige toediening van hydroxychloroquine met andere antimalariamiddelen die eveneens de drempelwaarde voor epileptische aanvallen verlagen (bijv. mefloquine) kunnen het risico op epileptische aanvallen verhogen.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op hydroxychloroquine

Antacida en kaoline

Gelijktijdige toediening met antacida die magnesium bevatten of kaoline kan resulteren in verminderde absorptie van chloroquine. Per extrapolatie dient men daarom hydroxychloroquine toe te dienen ten minste twee uren voor of na antacida of kaoline.

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

CYP-remmers of -inductoren

In vitro wordt hydroxychloroquine voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8, CYP3A4 en CYP2D6, zonder grote betrokkenheid van een enkele CYP. Gelijktijdig gebruik van cimetidine, een CYP-panremmer, resulteerde in een 2-voudige toename van blootstelling aan chloroquine. Bij afwezigheid van *in vivo* geneesmiddeleninteractie-onderzoeken met hydroxychloroquine, is voorzichtigheid geboden (bijv. monitoren op bijwerkingen) wanneer cimetidine of CYP2C8- en/of CYP3A4 of CYP2D6 krachtige remmers (zoals gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromycine, grapefruitsap, fluoxetine, paroxetine, kinidine) gelijktijdig worden toegediend.

Gebrek aan werkzaamheid van hydroxychloroquine werd gemeld als rifampicine, een krachtige CYP2C8- en CYP3A4-inductor, gelijktijdig werd toegediend. Voorzichtigheid wordt aanbevolen (bijv. monitoren op werkzaamheid) wanneer krachtige CYP2C8- en/of CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, Sint-janskruid, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) gelijktijdig worden toegediend.

Effecten van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen

P-glycoproteïnesubstraten

Hydroxychloroquine remt P-gp *in vitro* bij hoge concentraties. Daarom is er een mogelijkheid van toegenomen concentraties P-gp substraten wanneer hydroxychloroquine gelijktijdig wordt toegediend. Verhoogde serum digoxinespiegels werden gemeld bij gelijktijdige toediening van digoxine en hydroxychloroquine. Voorzichtigheid wordt aanbevolen (bijv. monitoren op bijwerkingen of op plasmaconcentraties waar nodig) als P-gp substraten met een smalle therapeutische breedte (zoals digoxine, dabigatran) gelijktijdig worden toegediend.

CYP2D6 substraten

Hydroxychloroquine remt CYP2D6 *in vitro*. Bij patiënten die zijn behandeld met hydroxychloroquine en een enkele dosis van metoprolol, een CYP2D6-probe, werden de C_{max} en AUC van metoprolol 1,7-voudig verhoogd, wat suggereert dat hydroxychloroquine een milde remmer is van CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden (bijv. monitoren op bijwerkingen of op plasmaconcentraties waar nodig) als CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische breedte (zoals flecaïnide, propafenon) gelijktijdig worden toegediend.

CYP3A4 substraten

Hydroxychloroquine remt CYP3A4 *in vitro*. Een verhoogde plasmaspiegel van ciclosporine (een CYP3A4- en P-gp-substraat) werd gemeld wanneer ciclosporine en hydroxychloroquine gelijktijdig werden toegediend. Bij gebrek aan *in vivo* interactiestudies met gevoelige CYP3A4-substraten is voorzichtigheid geboden (bijv. monitoren op bijwerkingen) wanneer CYP3A4-substraten (zoals ciclosporine, statines) gelijktijdig met hydroxychloroquine worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Gegevens uit een populatie-gebaseerd cohortonderzoek met 2045 aan hydroxychloroquine blootgestelde zwangerschappen wijzen op een kleine toename van het relatieve risico (RR) op congenitale misvormingen door blootstelling aan hydroxychloroquine in het eerste trimester (n = 112 voorvallen). Voor een dagelijkse dosis van ≥ 400 mg was de RR 1,33 (95% BI, 1,08 - 1,65). Voor een dagelijkse dosis van < 400 mg was de RR 0,95 (95% BI, 0,60 - 1,50).

Uit dierproeven met structuurgerelateerd chloroquine is reproductietoxiciteit bij hoge maternale blootstelling gebleken (zie rubriek 5.3). Bij mensen passeert hydroxychloroquine de placenta en zijn de bloedconcentraties bij de foetus vergelijkbaar met die bij de moeder.

Malariaprofylaxe en -behandeling

Na een risico-batenanalyse kan hydroxychloroquine tijdens alle zwangerschapsstadia voor profylaxe en behandeling van malaria-infecties worden gebruikt, aangezien de malaria-infectie zelf schadelijk is voor de foetus.

Reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses

Hydroxychloroquinesulfaat moet tijdens de zwangerschap worden vermeden, behalve wanneer naar het oordeel van de arts de mogelijke voordelen voor het individu opwegen tegen de mogelijke risico's. Als behandeling met hydroxychloroquine nodig is tijdens de zwangerschap, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt.

In geval van langdurige behandeling tijdens de zwangerschap moet bij de controle van het kind rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel van hydroxychloroquine, met name oogheelkundige bijwerkingen.

Borstvoeding

Hydroxychloroquine wordt uitgescheiden in de moedermelk (minder dan 2% van de dosis aan de moeder na correctie van het lichaamsgewicht).

Langdurige behandeling met hydroxychloroquine tijdens de borstvoeding moet zorgvuldig worden overwogen vanwege de langzame eliminatiesnelheid en de kans op accumulatie van een toxische hoeveelheid bij het kind. Het is bekend dat zuigelingen extreem gevoelig zijn voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines.

Malariaprofylaxe en -behandeling

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Teva moet worden gestaakt of niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Voor gebruik als malariaprofylaxe kan hydroxychloroquine worden gebruikt tijdens de borstvoeding. De uitgescheiden hoeveelheid is echter onvoldoende om enig profylactisch effect op het kind te bereiken.

Reumatoïde artritis en lupus erythematoses

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Vanwege de langzame eliminatiesnelheid en vanwege het risico op accumulatie van een toxische hoeveelheid bij het kind bij langdurig dagelijks gebruik van hoge doses hydroxychloroquine, wordt aanbevolen om te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over effecten van hydroxychloroquinesulfaat op de vruchtbaarheid van de mens. Dierproeven toonden aan dat de mannelijke vruchtbaarheid door chloroquine afneemt (zie rubriek 5.3).

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

Hydroxychloroquine kan het accommodatievermogen verminderen en wazig zien veroorzaken. Daarnaast kan duizeligheid voorkomen (zie rubriek 4.8). Hydroxychloroquine kan hierdoor de rijvaardigheid beïnvloeden en het vermogen om machines te bedienen verminderen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Myelo-suppressie		Anemie en aplastische anemie Agranulocytose Leukopenie Trombocytopenie Verergering van porfyrie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		Labiliteits beïnvloeding	Nervositeit	Psychose		Duizeligheid Suïcidaal gedrag Depressie Hallucinaties Angst Agitatie Verwardheid Wanen Manie

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
						Slaapstoornissen
Zenuwstelsel- aandoeningen				Convulsies		Vertigo Tinnitus Emotionele stoornissen Hoofdpijn Extrapiramidale verschijnselen zoals dystonie, dyskinesie, tremor (zie rubriek 4.4)
Oog- aandoeningen				Retinopathie met veranderingen in pigmentatie en defecten in het gezichtsveld ¹		Patiënten met veranderingen in het netvlies kunnen aanvankelijk asymptotisch zijn, of scotomeus zicht hebben met paracentrale en pericentrale ringtypes, tijdelijke scotoma's en afwijkende kleurwaarneming Veranderingen van het hoornvlies, inclusief oedeem en troebelingen ² Wazig zien als gevolg van een verstoring van de accommodatie ³
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen					Gehoorverlies (irreversibel)	
Hart- aandoeningen				Cardio- myopathie, die 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 die risico lopen, wat kan leiden tot aritmie (torsades de pointes, ventriculaire tachycardie) (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Maagdarm- stelsel- aandoeningen			Misselijkheid Diarree Buikpijn ⁴	Braken ⁴		

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Lever- en gal- aandoeningen						Abnormale leverfunctiewaarden Geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (drug-induced liver injury (DILI)) waaronder hepatocellulaire schade, cholestatische leverschade, acute hepatitis, gemengde hepatocellulaire/cholestatische leverschade en fulminant leverfalen
Huid- en onderhuid- aandoeningen			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 hydroxychloroquine 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 Pruritus, pigmentveranderingen van de huid en slijmvliezen, bleken van het haar en alopecia ⁴ Lichen planus-achtige huidreacties

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
						Psoriasis
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen						Myopathie ⁵ Neuromyopathie leidend tot progressieve zwakte en atrofie van proximale spiergroepen. Verwante milde sensorische veranderingen, verminderde peesreflexen en afwijkende zenuwgeleiding
Nier- en urine- aandoeningen					Gedurende lange- termijntherapie met de structureel verwante chloroquine- fosfaat trad een omkeerbare fosfolipidose op (toegenomen accumulatie van intracellulaire fosfolipiden), waaronder renale fosfolipidose. Vanwege de structurele overeenkomst kan deze bijwerking ook voor Hydroxy- chloroquine- sulfaat Teva optreden. In dit geval kan een verminderde nierfunctie verergeren	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen						Urticaria Angio-oedeem Bronchospasmen

¹ In een vroeg stadium is de verandering reversibel na het staken van de behandeling met hydroxychloroquine. Indien retinopathie zich heeft kunnen ontwikkelen, kan de aandoening verder voortschrijden zelfs na het stoppen met de behandeling. Gevallen van maculopathie en maculaire degeneratie zijn waargenomen en kunnen irreversibel zijn.

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

² 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.

³ Dit is dosisafhankelijk en reversibel.

⁴ Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosis of na het staken van de behandeling.

⁵ Dit kan reversibel zijn als de behandeling wordt beëindigd, herstel kan echter enige 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.

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, hypokaliëmie en ritme- en geleidingsstoornissen, inclusief QT-verlenging, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, verbreding van het QRS-complex, bradyaritmieën, nodaal hartritme, atrioventriculair blok, gevolgd door plotseling en mogelijk fataal optredende ademhalings- en hartstilstand. Omdat deze effecten snel na de inname van de overdosering ontstaan, moet onmiddellijk worden behandeld.

Maatregelen

Binnen een uur na inname moet de maag direct worden gelegegd ofwel door braken ofwel door maagspoeling. Fijngemalen geactiveerde kool, in een dosis van minstens vijf keer de overdosis, kan verdere absorptie tegengaan wanneer het na een maagspoeling d.m.v. een sonde in de maag wordt gebracht en binnen 30 minuten na inname van de overdosis.

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 incubatie 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

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Farmacotherapeutische categorie: antirheumatica en antiprotozoïca, 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 monocytten en remming van neutrofiële superoxide-afgifte. Concentratie in intracellulaire vesicula en stijging van de pH in deze vesicula kunnen een verklaring zijn voor de antiprotozoïcaire en antireumatische werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt de piekplasma- of bloedconcentratie na ongeveer 3 tot 4 uur bereikt. Gemiddelde orale absolute biologische beschikbaarheid is 79% (SD 12 %) in nuchtere omstandigheden. Voedsel wijzigt de orale biologische beschikbaarheid van hydroxychloroquine niet.

Distributie

Hydroxychloroquine heeft een hoog volume aan distributie (5.500 l vastgesteld uit bloedconcentraties, 44.000 l vastgesteld uit plasmaconcentraties) door uitgebreide weefseloophoping (zoals ogen, nieren, lever en longen) en er is aangetoond dat accumulatie plaatsvindt in bloedcellen, met een bloed tot plasma-ratio van 7,2. Ongeveer 50% van hydroxychloroquine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Hydroxychloroquine wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot N-desethylhydroxychloroquine, en twee andere metabolieten die overeenkomen met chloroquine, desethylchloroquine en bidesethylchloroquine. *In vitro* wordt hydroxychloroquine voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8, CYP3A4 en CYP2D6, evenals door FMO-1 en MAO-A, zonder belangrijke betrokkenheid van een enkel CYP of enzym.

Eliminatie

Hydroxychloroquine presenteert een eliminatieprofiel met meerdere fasen, met een lange terminale halfwaardetijd variërend van 30 tot 50 dagen. Ongeveer 20-25% van de dosis hydroxychloroquine wordt als onveranderd product via de urine uitgescheiden. Na chronische herhaalde orale toediening van 200 mg en 400 mg hydroxychloroquinesulfaat eenmaal daags bij volwassen patiënten met lupus of reumatoïde artritis, waren de gemiddelde steady-state concentraties respectievelijk ongeveer 450-490 ng/ml en 870-970 ng/ml in bloed.

Lineariteit/non-lineariteit

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

De farmacokinetiek van hydroxychloroquine lijkt lineair te zijn in het therapeutische dosisbereik van 200 tot 500 mg/dag.

Farmacokinetische interacties

Effect van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen

In vitro heeft hydroxychloroquine geen potentieel om CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 te remmen. Hydroxychloroquine remt CYP2D6 en CYP3A4 *in vitro*. Een interactieonderzoek heeft aangetoond dat hydroxychloroquine een milde CYP2D6-remmer is (zie rubriek 4.5).

In vitro heeft hydroxychloroquine geen significant potentieel om CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 te induceren.

In vitro remde hydroxychloroquine de belangrijkste transporters BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 en OAT3 niet significant. Hydroxychloroquine remde P-gp bij hoge concentraties (zie rubriek 4.5). *In vitro* kan hydroxychloroquine transporters van OCT1, OCT2, MATE1 en MATE2-K remmen.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie zal naar verwachting de farmacokinetiek van hydroxychloroquine niet significant wijzigen bij patiënten met nierinsufficiëntie omdat hydroxychloroquine voornamelijk wordt gemetaboliseerd en slechts 20-25% van de dosis hydroxychloroquine wordt geëlimineerd als onveranderd geneesmiddel in de urine. Blootstelling aan hydroxychloroquine kan tot 46% toenemen bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van hydroxychloroquine is niet geëvalueerd in een specifiek PK-onderzoek. Aangezien hydroxychloroquine voornamelijk wordt gemetaboliseerd, wordt verwacht dat de blootstelling aan hydroxychloroquine zal toenemen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn bij oudere patiënten met reumatoïde artritis suggereren dat blootstelling aan hydroxychloroquine in hetzelfde bereik blijft als die waargenomen bij jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van hydroxychloroquine bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Op basis van de uitgevoerde onderzoeken blijkt hydroxychloroquine niet genotoxisch te zijn. Er zijn geen gegevens van relevante non-klinische carcinogeniciteitsonderzoeken naar hydroxychloroquine beschikbaar.

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit

Hydroxychloroquine passeert de placenta. In niet-GLP-onderzoeken met muizen en apen werd transplacentale overdracht van chloroquine, een stof die verwant is aan hydroxychloroquine, aangetoond met ophoping in foetaal oog- en oorweefsel. Hoge maternale doses chloroquine waren foetotoxisch bij ratten en veroorzaakten anoftalmie en microftalmie. Bij ratten verminderde chloroquine de secretie van testosteron, het gewicht van de testis en de epididymis en veroorzaakte het de productie van abnormaal sperma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maïszetmeel
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)
Watervrije colloïdale silica (E551)
Polysorbaat 80 (E433)
Gedroogd maïszetmeel
Talk (E553B)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose 15 cps (E464)
Talk (E553B)
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

HYDROXYCHLOROQUINESULFAAT TEVA 200 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Verpakkingsgrootten:

PVC/Aluminium blisterverpakkingen à 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 122222

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 maart 2019

Datum van laatste verlenging: 20 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.2, 5.3 en 6.6: 1 december 2023.

1223.8v.LD