

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxychloroquinesulfaat Edest 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat:

Hydroxychloroquinesulfaat 200 mg

Hulpstof met 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, pinda-vormige, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie "H11" aan de ene zijde en effen aan de andere zijde met een afmeting van ongeveer $12,80 \pm 0,05$ mm \times $6,10 \pm 0,05$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Hydroxychloroquinesulfaat Edest 200 mg filmomhulde tabletten worden aanbevolen voor de behandeling van reumatoïde artritis, discoïde en systemische lupus erythematoses en fotodermatosen.

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

Pediatrische patiënten (≥ 6 jaar en ≥ 31 kg)

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

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

Chloroquine-resistente *P. falciparum* en in toenemende mate chloroquine-resistente *P. vivax* worden op veel gebieden aangetroffen wat 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. Richtlijnen van de WHO en de volksgezondheidsinstanties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hydroxychloroquine werkt cumulatief en heeft enkele weken nodig om het therapeutische effect bij reumatoïde aandoeningen te bereiken, terwijl minimale bijwerkingen relatief vroeg kunnen optreden.

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

Reumatoïde artritis

Volwassenen (inclusief ouderen)

Startdoserings: 400 mg als een enkele dosis of in twee verdeelde doseringen eenmaal daags.

De behandeling moet 6-8 weken worden voortgezet voordat het effect kan worden beoordeeld. Bij een goede respons kan de dagelijkse dosering na drie maanden worden verlaagd.

Onderhoudsdosis: 200 mg per dag en later mogelijk 200 mg om de dag.

Juvenile idiopathische artritis

Pediatrische patiënten

De minimale effectieve dosis moet worden gebruikt en mag niet hoger zijn dan 6,5 mg/kg/dag op basis van het ideale lichaamsgewicht. De 200 mg tablet is daarom niet geschikt voor gebruik bij kinderen met een ideaal lichaamsgewicht van minder dan 31 kg (zie rubriek 4.3).

Systemische en discoïde lupus erythematoses

Volwassenen

Startdoserings: 400 mg (als een enkele dosis of in twee verdeelde doseringen) tot 600 mg (als een enkele dosis of in twee of drie verdeelde doseringen) eenmaal per dag (indien nodig enkele weken).

De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 6,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Onderhoudsdosis: 200 mg tot 400 mg als een enkele dosis of in twee verdeelde doseringen eenmaal daags.

Pediatrische patiënten

De minimale effectieve dosis moet worden gebruikt en mag niet hoger zijn dan 6,5 mg/kg/dag op basis van het ideale lichaamsgewicht. De 200 mg tablet is daarom niet geschikt voor gebruik bij kinderen met een ideaal lichaamsgewicht van minder dan 31 kg (zie rubriek 4.3).

Fotodermatosen

Volwassenen

400 mg per dag als een enkele dosis of in twee verdeelde doseringen eenmaal daags is meestal voldoende.

De behandeling mag alleen worden gegeven tijdens perioden van maximale blootstelling aan zonlicht.

Malaria

Malariaprofylaxe

Een malariaprofylaxe moet een week voor aankomst in een gebied met malaria worden gestart 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 de maximale dosering voor volwassenen niet overschrijden, ongeacht het lichaamsgewicht. De 200 mg tablet is daarom niet geschikt voor gebruik bij kinderen met een ideaal lichaamsgewicht van minder dan 31 kg (zie rubriek 4.3).

Behandeling van een acute aanval van ongecompliceerde malaria

Volwassenen

Een startdosis van 800 mg gevolgd door 400 mg, 6-8 uur later, en vervolgens 400 mg op elk van de daaropvolgende twee dagen (totaal 2 gram hydroxychloroquinesulfaat).

Om een aanval van een *Plasmodium falciparum*-infectie en een acute aanval van *Plasmodium vivax*-infectie te onderdrukken, is een enkele dosis van 800 mg voldoende.

Bij het voorschrijven van een behandeling moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen. Voorbeelden hiervan zijn de richtlijnen van de WHO en de volksgezondheidsinstanties.

Behandeling van infectie met *Plasmodium malariae*, *P. vivax* en *P. ovale* moet worden afgerond met een behandeling met een 8-aminoquinoline 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 totale dosering van maximaal 2 gram wordt als volgt verdeeld over drie dagen:

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

Speciale patiënten

Patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, 4-aminoquinolineverbindingen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- myasthenia gravis
- reeds bestaande maculopathie van de ogen
- retinitis pigmentosa
- jonger dan 6 jaar (tabletten van 200 mg niet aangepast voor een gewicht <31 kg)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Retinopathie

- Alle patiënten moeten een oftalmologisch onderzoek ondergaan voordat de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Edest 200 mg filmomhulde tabletten wordt gestart. Daarna moeten oogheelkundige onderzoeken ten minste elke 6 maanden worden herhaald.
- Retinale toxiciteit is grotendeels dosisafhankelijk. Het risico op beschadiging van het netvlies is klein bij dagelijkse doseringen tot 6,5 mg/kg lichaamsgewicht. Overschrijding van de aanbevolen dosis verhoogt het risico op retinale toxiciteit sterk.

Het onderzoek omvat het testen van gezichtsscherpte en kleurzicht, zorgvuldige oftalmoscopie, fundoscopie en centrale gezichtsveldtesten met een rood doelwit.

Dit onderzoek moet in de volgende situaties frequenter zijn en aangepast worden aan de patiënt:

- dagelijkse dosering is hoger dan 6,5 mg/kg slank lichaamsgewicht. Het absolute lichaamsgewicht dat als richtlijn voor de dosering wordt gebruikt, kan bij obesitas leiden tot overdosering.
- nierinsufficiëntie
- verminderde gezichtsscherpte
- ouder dan 65 jaar
- cumulatieve dosis meer dan 200 g.

Hydroxychloroquinesulfaat Edest 200 mg filmomhulde tabletten dienen onmiddellijk te worden stopgezet bij elke patiënt die een pigmentafwijking, gezichtsvelddefect of andere afwijkingen ontwikkelt die niet worden verklaard door moeilijk accommoderen (zie ook rubriek 4.8). Patiënten

moeten worden geobserveerd, aangezien veranderingen in het netvlies en gezichtsstoornissen kunnen toenemen, zelfs na het stopzetten van de behandeling (zie ook rubriek 4.8).

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

Hypoglykemie

Van hydroxychloroquine is aangetoond dat het ernstige hypoglykemie veroorzaakt, waaronder bewustzijnsverlies dat levensbedreigend kan zijn bij patiënten die met en zonder antidiabetica worden behandeld. Patiënten die met hydroxychloroquine worden behandeld, moeten worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie en de bijbehorende klinische tekenen en symptomen. Patiënten met klinische symptomen die wijzen op hypoglykemie tijdens de behandeling met hydroxychloroquine, moeten hun bloedglucosespiegel laten controleren en de behandeling moet indien nodig worden herzien.

Extrapiramidale aandoeningen kunnen optreden met hydroxychloroquine (zie rubriek 4.8).

Verlenging van het QTc-interval

Chloroquine bleek bij sommige patiënten het QTc-interval te verlengen.

Chloroquine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aangeboren of gedocumenteerde verworven QT-verlenging en/of bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals:

- hartziekte b.v. hartfalen, myocardinfarct,
- proarritmische aandoeningen zoals bradycardie (<50 bpm),
- een voorgeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen,
- ongecorrigeerde hypokaliëmie en / of hypomagnesiëmie,
- en tijdens het gelijktijdig toedienen van middelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5), omdat dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, soms met fatale afloop.

De omvang van QT-verlenging kan toenemen bij toenemende concentraties van de werkzame stof. Daarom mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden (zie ook rubrieken 4.8 en 4.9).

Als tijdens behandeling met chloroquine tekenen van hartritmestoornissen optreden, moet de behandeling worden stopgezet en moet een ecg worden gemaakt.

Cardiomyopathie/chronische cardiale toxiciteit

Gevalen van cardiomyopathie resulterend in hartfalen, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met hydroxychloroquine (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Periodieke klinische controle op tekenen en symptomen van cardiomyopathie wordt aanbevolen. Als tekenen en symptomen van cardiomyopathie optreden tijdens de behandeling met hydroxychloroquine, moet de behandeling worden stopgezet. Chronische toxiciteit moet in overweging worden genomen wanneer geleidingsstoornissen (bundeltakblok/atRIOventriculair hartblok) en biventriculaire hypertrofie worden gediagnosticeerd (zie rubriek 4.8).

Hydroxychloroquinesulfaat Edest 200 mg filmomhulde tabletten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die nadelige oog- of huidreacties kunnen veroorzaken.

Overige controle bij langdurig gebruik

Bij langdurige behandelingen moet de dagelijkse dosering zo laag mogelijk worden gehouden. De bovengrens is 400 mg/dag/jaar, wat overeenkomt met 6 mg/kg.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer het wordt gebruikt bij het volgende:

- patiënten met een lever- of nierziekte en bij personen die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze die organen beïnvloeden. De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).
- patiënten met ernstige gastro-intestinale, neurologische of bloedaandoeningen.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met kininegevoeligheid, patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, patiënten met porfyrie cutanea tarda die kan worden verergerd door hydroxychloroquine, en bij patiënten met psoriasis, omdat het het risico op huidreacties lijkt te verhogen.

Patiënten die langdurig worden behandeld, moeten periodiek een bloedtest ondergaan (volledig bloedbeeld) en als zich afwijkingen voordoen, moet de behandeling met hydroxychloroquine worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten die langdurig worden behandeld, moeten periodiek de skeletspierfunctie en peesreflexen laten onderzoeken. Als zwakte optreedt, moet het geneesmiddel worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit door hydroxychloroquine is zeer zeldzaam, maar kan onomkeerbaar zijn (zie rubriek 4.8). Artsen moeten alle patiënten voor het starten van de behandeling informeren over de risico's en overwegen om patiënten met eerdere of bijkomende oorzaken van audiovestibulaire stoornissen te controleren.

Malaria

Hydroxychloroquine is niet effectief tegen chloroquine-resistente stammen van *P. falciparum* en *P. vivax* en is niet actief tegen de exoerythrocytaire vormen *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*.

Het langdurig gebruik van een malariaprofylaxe bij kinderen moet worden vermeden.

Kinderen

Kleine kinderen zijn bijzonder gevoelig voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines; daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd om Hydroxychloroquinesulfaat Edest 200 mg filmomhulde tabletten buiten het bereik van kinderen te houden.

Het geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Van hydroxychloroquinesulfaat is gemeld dat het de digoxinespiegels in het plasma verhoogt. De digoxinespiegels in het serum moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die meerdere behandelingen ondergaan.

Chloroquine kan de antilichaamreactie op een rabiësvaccin verminderen. Bij gelijktijdig gebruik van chloroquine wordt intradermale toediening van het rabiësvaccin niet aanbevolen. 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 veroorzaken

Hydroxychloroquine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijv. anti-aritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, antipsychotica en sommige anti-infectiva vanwege een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (zie rubrieken 4.4 en 4.9). Halofantrine mag niet worden toegediend met hydroxychloroquine.

Een verhoogde plasmacyclosporinespiegel werd gemeld bij gelijktijdige toediening van cyclosporine en hydroxychloroquine.

Hydroxychloroquine kan de gevoeligheid voor epileptische aanvallen verhogen. Toediening van hydroxychloroquine met antimalariamiddelen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen (bijv. mefloquine), kunnen het risico op convulsies verhogen.

De activiteit van anti-epileptica kan verminderd zijn bij gelijktijdige toediening met hydroxychloroquine.

Aangezien hydroxychloroquine de effecten van een hypoglykemische behandeling kan versterken, kan een verlaging van de doseringen insuline of antidiabetica nodig zijn.

Hydroxychloroquine remt CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen die CYP2D6 remmen, wordt afgeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hydroxychloroquine passeert de placenta. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 toekomstige zwangerschappen) duidt erop dat hydroxychloroquine bij profylactisch gebruik niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het kininederivaat chloroquine wordt als veilig beschouwd voor zwangere vrouwen in de aanbevolen doseringen voor malariaprofylaxe (en behandeling). Na langdurig dagelijks gebruik van chloroquine in hoge doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens zijn sporadisch bijwerkingen waargenomen (cochleovestibulaire en retinale afwijkingen) die niet werden bevestigd in grotere series. Hoewel deze effecten niet zijn beschreven voor hydroxychloroquine, mag het dagelijkse gebruik van hydroxychloroquine in hoge doseringen (zoals bij systemische lupus erythematoses, reumatoïde artritis en de behandeling van een acute malaria-aanval) alleen worden uitgevoerd op strikte indicatie en als het risico van het stopzetten van de behandeling groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Hydroxychloroquine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt als malariaprofylaxe, omdat bij gebruik van de profylactische doseringen geen nadelige effecten op de foetus zijn aangetoond.

Borstvoeding

Hydroxychloroquine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Beschikbare gegevens bij zuigelingen tijdens langdurige behandeling zijn zeer beperkt. De voorschrijver moet rekening houden met mogelijke risico's en voordelen van gebruik tijdens het geven van borstvoeding, daarbij rekening houdend met de indicatie en behandelingsduur.

Bij doseringen die eenmaal per week worden gegeven, zoals bij malariaprofylaxe, wordt de beschikbare hoeveelheid hydroxychloroquine voor het kind aanzienlijk verminderd en is de kans op accumulatie en toxiciteit veel lager. Voor gebruik als malariaprofylaxe kan hydroxychloroquine worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Hoewel borstvoeding tijdens de behandeling van malariaprofylaxe niet als schadelijk wordt beschouwd, is de uitgescheiden hoeveelheid onvoldoende om enig profylactisch effect op het kind te hebben.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over het effect van hydroxychloroquinesulfaat op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Er is melding gemaakt van verminderde visuele accommodatie kort na het starten van de behandeling, wat kan leiden tot wazig zien, en patiënten moeten worden gewaarschuwd wat betreft autorijden of het bedienen van machines. Bovendien kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8). Als de aandoening niet

zelflimiterend is, zal deze verdwijnen na het verlagen van de dosering of na het stopzetten van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem-orgaanklasse en gerangschikt volgens hun frequenties. De frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklassen	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Myelosuppressie		Anemie, aplastische anemie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, het versnellen of verergeren van porfyrie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen				Psychose		Duizeligheid, nervositeit, invloed op labiliteit
Zenuwstelselaandoeningen				Convulsies		Emotionele stoornissen, hoofdpijn, extrapiramidale verschijnselen zoals dystonie, dyskinesie, tremor (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen				Retinopathie met veranderingen in pigmentatie en effecten van gezichtsvelden		Patiënten met veranderingen in het netvlies kunnen aanvankelijk asymptomatisch zijn of kunnen een flikkerscotoom hebben met paracentrale, pericentrale ringtypes, temporale scotomen en abnormaal zicht van kleur. Veranderingen van het hoornvlies, inclusief oedeem en ondoorzichtigheid ² . Wazig zicht door verstoord accommoderen ³
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					Gehoorverlies (onomkeerbaar)	Vertigo en tinnitus

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Hartaandoeningen				Cardiomyopathie, die kan leiden tot hartfalen, in enkele gevallen met fatale afloop. T-top afwijkingen in ecg.		Geleidingsstoornis en (bundeltakblok/atrioventriculair hartblok) (zie rubriek 4.4) Biventriculaire hypertrofie (zie rubriek 4.4) QT-verlenging bij risicopatiënten, wat kan leiden tot aritmie (torsades de pointes, ventriculaire tachycardie) (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Maagdarmstelselaandoeningen			Misselijkheid, diarree, buikpijn ⁴	Braken ⁴		
Lever- en galaandoeningen						Abnormale leverfunctietesten, fulminante leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen				Uitslag	Bulleuze uitbarstingen, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), meestal geassocieerd met koorts en hyperleukocytose.	jeuk, pigmentveranderingen in huid en slijmvliezen, haarverbleking en alopecia ⁴ Lichen planus-achtige huidreacties, lichtgevoeligheid, exfoliatieve dermatitis, psoriasis, medicijnreactie met eosinofilie en systemische symptomen.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Myopathie, ⁵ neuromyopathie die leidt tot progressieve zwakte en atrofie van proximale spiergroepen. Bijbehorende milde sensorische veranderingen, onderdrukking van peesreflexen en afwijkende zenuwgeleiding kunnen worden waargenomen.

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedienings plaatsstoornissen						Urticaria, angio-oedeem en bronchospasme.
Nier- en urinegewa- aandoeningen					Tijdens een langdurige behandeling met het structureel verwante chloroquinefos- faat trad een reversibele fosfolipidose op (verhoogde accumulatie van intracellulaire fosfolipiden), waaronder renale fosfolipidose. In dit geval kan een verminderde nierfunctie worden versterkt.	

¹In zijn vroege vorm lijkt het reversibel na het stopzetten van hydroxychloroquine. Als het zich kan ontwikkelen, kan er zelfs na het stopzetten van de behandeling een risico op progressie bestaan.

²De veranderingen zijn zonder symptomen of kunnen verstoringen veroorzaken zoals halo's, wazig zien of fotofobie. Ze kunnen van voorbijgaande aard zijn en zijn omkeerbaar bij het stopzetten van de behandeling.

³Dit is dosisafhankelijk en omkeerbaar.

⁴Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na het verlagen van de dosis of na het stopzetten van de behandeling.

⁵Dit kan omkeerbaar zijn als de behandeling wordt beëindigd, maar het herstel kan 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.

4.9 Overdosering

Overdosering met de 4-aminoquinolines is met name gevaarlijk bij zuigelingen, aangezien slechts 1-2 g fataal is gebleken.

Symptomen

De symptomen van overdosering kunnen het volgende omvatten: hoofdpijn, gezichtsstoornissen, cardiovasculaire collaps, convulsies, hypokaliëmie, ritme- en geleidingsstoornissen, waaronder QT-verlenging, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, gevolgd door plotselinge en mogelijk fatale ademhalings- en hartstilstand. Onmiddellijke medische aandacht is vereist, aangezien deze effecten kort na de overdosis kunnen optreden.

Bij ernstige intoxicatie kunnen verbreding van het QRS-complex, bradyaritmieën, nodaal ritme, QT-verlenging, atrioventriculair blok, ventriculaire tachycardie, torsade de pointes en ventriculaire fibrillatie optreden.

Maatregelen

Binnen een uur na inname moet de maag onmiddellijk worden geëvacueerd, hetzij door braken of door een maagspoeling. Geactiveerde houtskool in een dosering van ten minste vijf keer die van de overdosering kan verdere absorptie remmen als het via de tube in de maag wordt gebracht, gevolgd door lavage en binnen 30 minuten na inname van de overdosis.

Bij overdosering dient overwogen te worden om parenteraal diazepam toe te dienen; het is gunstig gebleken bij het omkeren van de cardiotoxiciteit van chloroquine.

Er kan ademhalingsondersteuning nodig zijn en er moet intubatie of tracheotomie worden overwogen. Shock moet worden behandeld door het toedienen van vloeistof (indien nodig met plasma-expanders) met controle van de centrale veneuze druk. In ernstige gevallen moet de toediening van dopamine worden overwogen.

Een patiënt die de acute fase overleeft en asymptomatisch is, moet gedurende ten minste 6 uur nauwlettend worden geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiprotozoica, aminoquinolines
ATC-code: P01BA02

Antimalariamiddelen zoals chloroquine en hydroxychloroquine hebben verschillende farmacologische effecten die mogelijk betrokken zijn bij hun therapeutische effect bij de behandeling van reumatische aandoeningen, maar de rol van elk is niet bekend. Deze omvatten interactie met sulfhydrylgroepen, interferentie met enzymactiviteit (inclusief fosfolipase, NADH - cytochroom C-reductase, cholinesterase, proteasen en hydrolasen), DNA-binding, stabilisatie van lysosomale membranen, remming van prostaglandinevorming, remming van polymorfonucleaire celchemotaxis en fagocytose, mogelijk interferentie met de productie van interleukine 1 uit monocyten en remming van de afgifte van superoxide door neutrofielen. De concentratie in intracellulaire blaasjes en het verhogen van de pH in deze blaasjes kunnen een oorzaak zijn van de antiprotozoale en antireumatische activiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Het wordt uitgebreid door het lichaam verspreid en hoopt zich op in bloedcellen en andere weefsels zoals de lever, longen, nieren en ogen. Het in plasma gevonden deel is gebonden aan ongeveer 50% van de plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Het wordt gedeeltelijk omgezet in actieve geëthyleerde metabolieten in de lever en voornamelijk via de nieren geëlimineerd, 23 tot 25% is onveranderd, maar ook via de gal.

Eliminatie

De uitscheiding is langzaam, de terminale eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 50 dagen (volbloed) en 32 dagen (plasma).

Hydroxychloroquine passeert de placenta en lijkt mogelijk op chloroquine als het in de moedermelk terecht komt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens die relevant zijn voor de voorschrijver, naast de gegevens die al zijn opgenomen in andere rubrieken van de SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Povidon (E1201)

Magnesiumstearaat (E470b)

Omhuysel

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

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminiumfolie blisterverpakking. Verpakkingsgrootte 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

Intas. Third Party Sales 2005, S.L.

Edificio World Trade Center

Calle Moll de Barcelona S/N 08039

Barcelona, Spanje

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

RVG 126739

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST