

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 1 van 19

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg hydroxychloroquinesulfaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 58,90 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Wit, ovaal, biconvex, ongeveer 12,8 x 6 mm filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de inscriptie '200' en aan de andere zijde 'HC'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

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

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

Pediatrische patiënten (≥ 6 jaar en ≥ 31 kg)

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

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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 2 van 19

Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht genomen worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere 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 snel kunnen ontstaan.

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

Reumatoïde artritis

Volwassenen (inclusief ouderen)

Begindosering 400 mg (2 tabletten) één keer per dag, als een enkele dosis of in twee verdeelde doses. 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 (1 tablet) per dag en later eventueel tot 200 mg (1 tablet) om de dag.

Juveniele 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

Begindosering 400 mg (2 tabletten als een enkele dosis of verdeeld in twee doseringen) tot 600 mg (3 tabletten als een enkele dosis of verdeeld in twee tot drie doseringen) eenmaal per dag (aantal weken indien nodig). De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 6,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Onderhoudsdosering: 200 mg (1 tablet) tot 400 mg (2 tabletten) per dag, als een enkele dosis of in twee verdeelde doseringen.

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 (2 tabletten) eenmaal per dag in een enkele dosis of verdeeld in twee doses is gewoonlijk genoeg.

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

Malaria

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 3 van 19

Profylaxe van malaria

Profylaxe dient één week voor aankomst in een gebied met malaria te beginnen en voortgezet te worden tot vier weken na vertrek uit dat gebied.

Volwassenen

400 mg (2 tabletten) 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 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht van minder dan 31 kg (zie ook rubriek 4.3).

Behandeling van ongecompliceerde malaria

Volwassenen

Begindosering 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 – 10 tabletten 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 antimalariamiddelen in acht genomen te worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

Behandeling van een infectie met *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 totaaldosering van maximaal 2 gram wordt toegediend over drie dagen, als volgt:

- Eerste dosering: 13 mg per kg (maximaal eenmalig 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.

Speciale populatie

Verminderde nier- en leverfunctie

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

Wijze van toediening

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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 4 van 19

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor 4-aminoquinolines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis
- Bestaande maculopathie van het oog
- Retinitis pigmentosa
- Onder de leeftijd van 6 jaar (200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht minder dan 31 kg)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rethinopathie

Voor het begin van de behandeling moet de patiënt worden onderzocht middels zorgvuldige oftalmoscopie en fundoscopie op gezichtsscherpte, gezichtsveld, kleurenzien en retinaveranderingen (b.v. scotomen, nyctalopie) of andere retinaveranderingen; de onderzoeken moeten elke 3 maanden worden herhaald. Wanneer visuele veranderingen plaatsvinden moet de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo worden gestaakt en oogonderzoeken zullen elke 3-6 maanden moeten worden herhaald.

Retinale toxiciteit is voornamelijk dosisgerelateerd. Het risico op 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 van retinale toxiciteit.

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

De frequentie van onderzoek dient te worden verhoogd en aangepast te worden aan de patiënt in de volgende gevallen:

- Dosis hoger dan 6,5 mg/kg mager lichaamsgewicht. Gebruik van het absolute lichaamsgewicht als geleide voor de dosis kan leiden tot overdosering bij obese patiënten;
- Nierinsufficiëntie;
- Cumulatieve dosis van meer dan 200 g;
- Ouderen;
- Afgenomen gezichtsscherpte.

Als enige verstoring van het gezichtsveld optreedt (gezichtsscherpte, kleurenzien e.d.), moet onmiddellijk met het geneesmiddel gestopt worden. De patiënt dient scherp gecontroleerd te worden. Veranderingen in de retina 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 dosering van 400 mg/dag/jaar als bovengrens wordt aangehouden, hetgeen overeenkomt met 6 mg/kg.

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 5 van 19

Hypoglykemie

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

Verlengd QTc-interval

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

- hartaandoeningen, bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct,
- pro-aritmische aandoeningen, bijvoorbeeld bradycardie (< 50 bpm),
- een voorgeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen,
- niet-gereguleerde 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 grootte van de verlenging van de QT-tijd kan stijgen met toenemende concentraties van het geneesmiddel. Daarom mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden (zie ook rubriek 4.8 en 4.9).

Indien signalen van hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling met hydroxychloroquine moet de behandeling worden gestaakt en een ECG worden afgenomen.

Cardiomyopathie/Chronische cardiale toxiciteit

Gevallen 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). Klinische monitoring naar signalen en symptomen van cardiomyopathie wordt geadviseerd en het gebruik van hydroxychloroquine moet worden gestaakt als cardiomyopathie optreedt. Men dient verdacht te zijn op chronische toxiciteit als geleidingsstoornissen (bundeltakblok / atrioventriculair hartblok) en ook biventriculaire hypertrofie worden waargenomen. (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Gevallen van ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (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.

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 6 van 19

Andere voorzorgsmaatregelen

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die bijwerkingen aan de ogen of huid kunnen veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

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

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met overgevoeligheid voor quinine, bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie, patiënten met porfyrie waarbij hydroxychloroquine deze kan exacerberen en bij patiënten met psoriasis omdat het de kans op huidreacties kan vergroten.

Jonge kinderen zijn vooral gevoelig voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines en daarom wordt geadviseerd hydroxychloroquine buiten het bereik van kinderen te houden.

Andere monitoring bij langdurige behandelingen

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 gestaakt te worden (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten met lange termijn therapie dienen periodiek onderzocht te worden op skeletspierfunctie en peesreflexen. Als zich zwakte voordoet moet de behandeling met hydroxychloroquine worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

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.

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

Malaria

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

Langdurige behandeling voor de profylaxe van malaria in kinderen moet worden vermeden.

Hepatotoxiciteit

Tijdens het gebruik van Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo zijn ernstige gevallen van geneesmiddel geïnduceerd leverletsel (drug-induced liver injury, DILI) gemeld, waaronder

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 7 van 19

hepatocellulair letsel, cholestatisch leverletsel, acute hepatitis, gemengd hepatocellulair/cholestatisch leverletsel en fulminant leverfalen (inclusief fatale gevallen).

Risicofactoren kunnen zijn: reeds bestaande leverziekte of predisponerende aandoeningen zoals uroporfyrinogeendecarboxylasedeficiëntie of gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen. Bij patiënten met klachten die kunnen wijzen op leverletsel moet er een snelle klinische beoordeling plaatsvinden en leverfunctietesten worden uitgevoerd. 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 hepatitis B-virus is gemeld bij patiënten die zijn behandeld met hydroxychloroquine in combinatie met andere immunosuppressiva.

Lactosemonohydraat

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, zoals galactosemie 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 de 4-aminochinolines, zoals hydroxychloroquine, farmacologisch onverenigbaar zijn met mono-amino-oxidaseremmers.

Farmacodynamische interacties

Meldingen van verhoogde plasma digoxine spiegels zijn gedaan na behandeling met hydroxychloroquine sulfaat. Serum digoxine spiegels moeten nauwkeuring worden gemonitord bij patiënten die gelijktijdige behandeling krijgen.

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, bijvoorbeeld 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, antischimmels zoals fluconazol, antiparasitaire geneesmiddelen zoals pentamidine), vanwege het toegenomen risico op ventriculaire ritmestoornissen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 4.9). Halofantrine mag niet worden toegediend in combinatie met hydroxychloroquine.

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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 8 van 19

Chloroquine kan de antilichaamrespons op 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 worden beïnvloed als deze gelijktijdig met hydroxychloroquine worden toegediend.

Hydroxychloroquine kan de gevoeligheid voor epileptische aanvallen verhogen. Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine en antimalaria middelen die eveneens de gevoeligheid verhogen (b.v. mefloquine), kunnen leiden tot convulsies.

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 uur voor of na antacida of kaoline.

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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 9 van 19

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

Gegevens uit een populatiegebaseerd cohortonderzoek met 2045 aan hydroxychloroquine blootgestelde zwangerschappen wijzen op een kleine toename van het relatieve risico (RR) op congenitale misvormingen geassocieerd met 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

Hydroxychloroquine 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).

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 10 van 19

Langdurige behandeling met hydroxychloroquine tijdens borstvoeding moet zorgvuldig worden overwogen vanwege de langzame eliminatiesnelheid en de potentie van accumulatie van schadelijke hoeveelheden in het kind. Het is bekend dat kinderen extreem gevoelig zijn voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines.

Malaria profylaxe en behandeling

Een beslissing moet worden genomen om de borstvoeding te staken of om de behandeling met Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo te discontinueren waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het effect van de behandeling van de moeder.

Voor gebruik als malaria profylaxe kan hydroxychloroquine gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Echter, de via de borstvoeding uitgescheiden hoeveelheid hydroxychloroquine is onvoldoende om een profylactisch effect te behalen in de pasgeborene.

Reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses

Vanwege de langzame eliminatiesnelheid en de potentie van accumulatie van schadelijke hoeveelheden in het kind bij verlengde dagelijks gebruik van hoge doses van hydroxychloroquine wordt het aanbevolen de borstvoeding te stoppen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van hydroxychloroquine op de vruchtbaarheid bij mensen. 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

Verminderd visueel accommodatievermogen snel na de start van de behandeling, wat wazig zien kan veroorzaken, is gemeld en patiënten moeten hiervoor gewaarschuwd worden in verband met de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast kan duizeligheid voorkomen (zie rubriek 4.8). Wanneer dit niet vanzelf overgaat kan dit opgelost worden om de dosering te verminderen of de behandeling te stoppen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen (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).

MedRA Systeem/orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				Beenmerg- depressie		Anemie en aplastische anemie,

						granulocytose, leukopenie, trombocytopenie, veroorzaken of verergeren van porfyrie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		Beïnvloedt labiliteit	Nervositeit			Slaperigheid, suïcidaal gedrag, psychose, depressie, hallucinaties, angst, agitatie, verwardheid, wanen, manie en slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen				Convulsies		Emotionele stoornissen, hoofdpijn, extrapiramidale verschijnselen zoals dystonie, dyskinesie, tremor (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen			Voor spc is	Retinopathie met veranderingen in pigmentatie en effecten in het gezichtsveld ¹		Patiënten met veranderingen in het netvlies kunnen aanvankelijk asymptomatisch zijn, of scomatateus zicht hebben met paracentrale en pericentrale ringtypes, tijdelijke scotomen 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 ooraandoeningen					Gehoor- verlies (irreversi- bel)	Vertigo en tinnitus
Hartaandoeningen				Cardiomyopathie welke kan resulteren in hartfalen, in enkele gevallen met dodelijke afloop. T-top afwijkingen in ECG.		Geleidings- stoornissen en bundeltakblok / atrioventriculair hartblok (zie rubriek 4.4). Biventriculaire hypertrofie (zie rubriek 4.4). Verlengde QT-tijd bij patiënten die risico lopen, wat kan leiden tot aritmie (torsades de pointes, ventriculaire tachycardie) (zie rubriek 4.4 en 4.9)
Maagdarmsstelsel- aandoeningen			Misselijk- heid, diarree, abdominale pijn ⁴	Braken ⁴		
Lever- en gal- aandoeningen						Abnormale leverfunctietesten, geneesmiddel- geïnduceerd leverletsel (DILI), waaronder hepatocellulair letsel, cholestatisch leverletsel, acute hepatitis, gemengd hepatocellulair/ cholestatisch leverletsel en

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 13 van 19

						fulminante leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag		Bulleuze erupties, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP), meestal geassocieerd met koorts en hyperleukocytose	Jeuk, pigmentveranderingen van de huid en slijmvliezen, lichter worden van het haar, alopecie ⁴ , lichen planus-achtige huidreacties, fotosensibiliteit, dermatitis exfoliativa, psoriasis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen.
Skelet spierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Myopathie ⁵ , neuromyopathie leidend tot progressieve zwakte en atrofie van proximale spiergroepen. Verwante milde sensorische veranderingen, verminderde peesreflexen en afwijkende zenuwgeleiding kan worden waargenomen.
Nier- en urineweg-aandoeningen					Tijdens langdurige therapie met structureel gerelateerde	

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 14 van 19

					chloroquine fosfaat is een omkeerbaar fosfolipidose opgetreden (verhoogde accumulatie van intra-cellulaire fosfolipiden), inclusief nier fosfolipidose. Een verminderde nierfunctie kan verergeren in dit geval.	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						Urticaria, angio-oedeem en bronchospasme.

¹In een vroeg stadium is de verandering reversibel na beëindiging van hydroxychloroquine therapie. Na ontwikkeling van retinopathie kan de aandoening zelfs na beëindiging van de hydroxychloroquine therapie verslechteren.

²De veranderingen zijn symptoomloos of kunnen visusstoornissen veroorzaken zoals halo's, wazig zien en fotofobie. Zij zijn voorbijgaand van aard of zijn reversibel na stoppen van de behandeling.

³Deze is dosisafhankelijk en reversibel.

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

⁵Dit kan reversibel zijn als de behandeling wordt beëindigd, herstel zou enige maanden kunnen 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 gevaarlijk, vooral voor jonge kinderen. Hoeveelheden van zo weinig als 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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 15 van 19

pointes, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, gevolgd door plotseling vroeg en mogelijk fataal optredende ademhalings- en hartstilstand. Deze effecten ontstaan snel na inname van een aanzienlijke overdosering en daarom moet behandeling zo spoedig mogelijk worden aangevangen.

Bij ernstige intoxicatie kan verbreding van het QRS-complex, bradyaritmieën, nodaal hartritme, atrioventriculair blok, ventriculaire tachycardie, torsade de pointes en ventriculaire fibrillatie optreden.

Maatregelen

Binnen een uur na inname moet de maag onmiddellijk worden gelegeerd, hetzij door braken, hetzij door maagspoeling. Geactiveerde kool in een dosis die ten minste vijfmaal zo hoog is als de overdosering kan de verdere absorptie remmen als deze na spoeling en binnen 30 minuten na inname van de overdosering via een sonde in de maag wordt ingebracht.

In geval van overdosering moet worden overwogen om parenterale diazepam toe te dienen; het is aangetoond dat het gunstig is bij het omkeren van chloroquine-cardiotoxiciteit.

Ademhalingsondersteuning kan nodig zijn en de noodzaak van intubatie of tracheotomie kan worden overwogen. Shock moet worden behandeld door toediening van vloeistof (indien nodig met plasma-expanders) met centrale veneuze drukkewaking. 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 GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorieën: Antirheumatica en antiprotozoïca ATC code: P01BA02

Antimalariamiddelen zoals chloroquine en hydroxychloroquine hebben verschillende farmacologische werkingen die mogelijk een rol spelen bij hun therapeutische effect bij de behandeling van reumatische aandoeningen, maar de rol van elk daarvan is niet bekend. Deze omvatten interactie met sulfhydryl-groepen, interferentie met enzymactiviteit (waaronder fosfolipase, NADH-cytochroom C-reductase, cholinesterase, proteasen en hydrolasen), DNA-binding, stabilisatie van lysosomale membranen, remming van prostaglandinevorming, remming van chemotaxis en fagocytose van polymorfonucleaire cellen, mogelijke interferentie met de productie van interleukine 1 uit monocytën en remming van de afgifte van superoxide door neutrofielen. Concentratie in intracellulaire vesikels en een toename van de pH in deze vesikels kunnen een oorzaak zijn voor de antiprotozoïaire en antireumatische werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 16 van 19

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 weefselopname (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

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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 17 van 19

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 populatie

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.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Hydroxychloroquine passeert de placenta. In niet-GLP-studies met muizen en apen werd transplacenta 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 veroorzaakte anoftalmie en microftalmie. Bij ratten verminderde chloroquine de testosteronsecretie, het gewicht van de testis en bijbal en veroorzaakte de productie van abnormaal sperma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat

Omhulling:

Hypromellose 2910 (E464)
Titaandioxide (E171)

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 18 van 19

Macrogol 400 (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC-blisterverpakking van aluminiumfolie en witte ondoorzichtige HDPE-fles met witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 30, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles: 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 133502

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

Hydroxychloroquinesulfaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 133502	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508a Pag. 19 van 19

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST