

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PLAQUENIL 200 mg filmomhulde tabletten
hydroxychloroquinesulfaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Plaquenil bevat 200 mg hydroxychloroquinesulfaat (Equivalent met 155 mg hydroxychloroquine).

Hulpstof met bekend effect:

Plaquenil 200 mg, filmomhulde tabletten bevat lactose onder de vorm van 35,25 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Plaquenil is aangewezen voor de behandeling van ernstige vormen van reumatoïde arthritis, wanneer een symptomatische behandeling niet voldoende blijkt;
- voor de behandeling van de articulaire en de dermatologische verschijnselen bij collageenziekten;
- bij dermatologische aandoeningen die veroorzaakt of verergerd worden door zonlicht en
- bij schijfvormige en systemische lupus erythematosus.

Kinderen

- Plaquenil is aangewezen voor de behandeling van juveniele idiopatische arthritis (in combinatie met andere behandelingen) en
- voor schijfvormige en systemische lupus erythematosus.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen :

Men zal de behandeling starten met 400 mg per dag, te spreiden over meerdere innamen. De dosis kan verminderd worden tot 200 mg/dag wanneer geen verdere verbetering wordt opgemerkt. De onderhoudsdosis dient opnieuw naar 400 mg/dag verhoogd te worden wanneer de respons daalt. De minimale effectieve dosis dient te worden gebruikt, en mag de 6,5 mg/kg/dag niet overschrijden (berekend op het ideale lichaamsgewicht, en niet op het werkelijk lichaamsgewicht).

Kinderen :

De minimale effectieve dosis dient gebruikt te worden en mag de 6,5 mg/kg/dag niet overschrijden, gebaseerd op een ideaal lichaamsgewicht. De 200 mg tablet is daarom **niet** geschikt voor gebruik bij kinderen met een ideaal lichaamsgewicht van < 31 kg. Het gebruik van alternerende doses kan soms nodig zijn indien men andere gemiddelde dagelijkse doses dan 200 mg of 400 mg wil bekomen.

Indien er geen verbetering van de reumatoïde arthritis of van de lupus erythematosus wordt vastgesteld na 6 maand behandeling, dient deze te worden gestopt.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gekende overgevoeligheid voor kinine of voor andere anti-malariamiddelen.
- Omwille van de aanwezigheid van lactose in het preparaat (\pm 35 mg per tablet Plaquenil), is dit geneesmiddel tegenaangewezen bij patiënten die lijden aan een lactasedeficiëntie, aan galactosemie of aan het glucose- en galactose malabsorptiesyndroom.
- Reeds bestaande oculaire maculopathie.
- Kinderen beneden de 6 jaar (de tabletten zijn niet aangepast voor een lichaamsgewicht < 31 kg).
- Patiënten met ernstige leverstoornissen.
- Een reeds bestaande porfyrie kan verergeren door toediening van Plaquenil.
- Psoriasis kan uitzonderlijk heropflakkeren bij inname van Plaquenil.

- Patiënten die reeds mono-amino-oxydaseremmers innemen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

- Retinopathie

Vooraleer men een langdurige behandeling start, moet men een nauwgezet oftalmologisch onderzoek uitvoeren van beide ogen (gezichtsscherpte, centraal gezichtsveld en kleurenzicht, en oogfundus). Dit onderzoek moet daarna minstens eenmaal per jaar worden herhaald.

De retinotoxiciteit is grotendeels proportioneel met de toegediende dosis. Het risico op retinaletsels is laag bij dagdosissen die niet hoger liggen dan 6,5 mg/kg lichaamsgewicht. Als de aanbevolen dagdosis overschreden wordt, neemt het risico op retinotoxiciteit aanzienlijk toe.

Dit onderzoek moet frequenter herhaald worden en aangepast worden aan de patiënt in de volgende omstandigheden:

- Een dagdosis die meer dan 6,5 mg/kg ideaal gewicht (magere massa) bedraagt: zich niet baseren op het werkelijk lichaamsgewicht wat zou kunnen leiden tot een overdosering bij obese patiënten.
- Nierinsufficiëntie;
- Een cumulatieve dosis hoger dan 200 g;
- Bejaarde patiënten;
- Een verminderde gezichtsscherpte;
- De behandelingsduur overschrijdt 5 jaar.

Als er een oogafwijking aan het licht komt (gezichtsscherpte, kleurenzicht, enz..), moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt regelmatig opgevolgd worden om een eventuele verergering van de afwijking op te sporen. De retinale stoornissen (en de gezichtstoornissen) kunnen blijven evolueren, zelfs na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine met geneesmiddelen die gekend zijn om retinotoxiciteit te induceren, zoals tamoxifeen, wordt afgeraden.

- Hypoglykemie

In verband met hydroxychloroquine werd aangetoond dat het ernstige hypoglykemie kan veroorzaken, waaronder bewustzijnsverlies dat levensbedreigend kan zijn bij patiënten die

werden behandeld met en zonder antidiabetica. Patiënten die worden behandeld met hydroxychloroquine, moeten gewaarschuwd worden voor het risico op hypoglykemie en de hiermee gepaard gaande klinische tekenen en symptomen. Bij patiënten die tijdens de behandeling met hydroxychloroquine klinische symptomen vertonen die op hypoglykemie kunnen wijzen, moet de bloedsuikerspiegel gecontroleerd worden en de behandeling waar nodig herzien.

- Chronische cardiotoxiciteit

Gevallen van cardiomyopathie die resulteerden in hartfalen, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Plaquenil. Het klinisch monitoren voor tekenen en symptomen van cardiomyopathie wordt aangeraden en men dient te stoppen met Plaquenil als zich cardiomyopathie ontwikkeld. Overweeg de mogelijkheid van chronische toxiciteit wanneer de diagnose wordt gesteld van geleidingsstoornissen (bundeltakblok / atrioventriculair hartblok), evenals biventriculaire hypertrofie.

- Overige monitoring van langetermijnbehandelingen

Voer bij patiënten met langetermijnbehandeling regelmatig een volledige bloedtelling uit, en stop met de hydroxychloroquine als er afwijkingen ontstaan.

Alle patiënten met een langdurige behandeling dienen regelmatig te worden onderzocht op skeletspierfunctie en peesreflexen. Als zwakte optreedt, stop met hydroxychloroquine (zie rubriek 4.8).

- Potentieel carcinogeen risico

Experimentele gegevens tonen een potentieel risico op het aanzetten tot genmutaties.

Gegevens over carcinogeniciteit bij dieren zijn slechts voor één soort beschikbaar voor het oorspronkelijke geneesmiddel chloroquine en dit onderzoek was negatief (zie rubriek 5.3). Bij mensen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een verhoogd risico op kanker uit te sluiten bij patiënten die langdurig behandeld worden.

- Suïcidaal gedrag

In heel uitzonderlijke gevallen, werd suïcidaal gedrag gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met hydroxychloroquine (zie rubriek 4.8).

- Extrapiramidale aandoeningen

Er kunnen extrapiramidale stoornissen met Plaquenil(zie rubriek 4.8).

- Hydroxychloroquine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie omdat de activiteit van het antiëpilepticum kan verminderd zijn. Mogelijke risico's en voordelen moeten zorgvuldig geëvalueerd worden alvorens hydroxychloroquine te gebruiken bij patiënten onder antiëpileptica of met een voorgeschiedenis van epilepsie omdat zeldzame gevallen van convulsies in associatie met hydroxychloroquine werden gerapporteerd.

- Hydroxychloroquine is een substraat en een inhibitor van CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van andere CYP2D6-inhibitoren beïnvloeden (vb. antidepressiva zoals fluoxetine,

paroxetine of bupropion, anti-aritmica zoals propafenone, anti-retrovirale geneesmiddelen zoals ritonavir, antihistaminica zoals difenhydramine, antimycotica zoals terbinafine en geneesmiddelen gebruikt bij maagzweren zoals cimetidine) zou moeten vermeden worden.

- Zoals met chloroquine, kunnen antacida de absorptie van hydroxychloroquine verminderen en dus wordt een interval van 4 uur aangeraden tussen de inname van hydroxychloroquine en antacida.
- Onomkeerbare beschadiging van de retina werd waargenomen bij sommige patiënten die, voor discoïde en systemische lupus erythmatosus of voor reumatoïde artritis, een lange-termijn of een hoge-dosis therapie met 4-aminoquinolone gekregen hadden. Het werd gerapporteerd dat de retinopathie dosisafhankelijk is.

Voorzorgen bij gebruik

- Voorzichtigheid is aangewezen in geval van lever- of nierinsufficiëntie; bij deze patiënten, alsook bij diegene die geneesmiddelen innemen die erom bekend staan deze organen aan te tasten, kan het nodig zijn om de dosis te verlagen.
- Men moet ook voorzichtig zijn in geval van gastro-intestinale, neurologische of hematologische aandoeningen, in geval van overgevoeligheid voor kinine, in geval van een tekort aan glucose-6-fosfaat dehydrogenase en in geval van porfyrie en van psoriasis.
- Jonge kinderen zijn bijzonder gevoelig voor de toxische effecten van de 4-aminochinolines; men moet de patiënten dus sterk aanbevelen om hydroxychloroquine buiten het bereik van kinderen te bewaren.
- Hydroxychloroquine kan mogelijk leiden tot verlenging van het QTc-interval bij patiënten met bepaalde risicofactoren.
Hydroxychloroquine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congenitale of gedocumenteerde verkregen verlengde QT-tijd en/of bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals:

- hartziekte, bijv. hartfalen, myocardinfarct
- pro-aritmie, bijv. bradycardie (< 50 bpm)
- een voorgeschiedenis van ventriculaire dysritmieën
- ongecorrigeerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie
- tijdens gelijktijdige toediening van middelen tegen verlengd QT-interval (zie rubriek 4.3) aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico van ventriculaire aritmie.

De mate van de verlengde QT-tijd kan toenemen bij hogere concentraties van het geneesmiddel. Men dient de aanbevolen dosering derhalve niet te overschrijden (zie ook rubriek 4.8 en 4.9).

Indien zich tekenen van hartritmestoornissen voordoen tijdens de behandeling met hydroxychloroquine, dient de behandeling te worden gestopt en moet een ECG worden gemaakt.

- Plaquenil bevat lactose.

Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen / die potentieel tot hartritmestoornissen kunnen leiden:

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van hydroxychloroquine bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is zij het QT-interval verlengen, bijvoorbeeld, klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, sommige infectiewerende middelen (antibiotica zoals fluoroquinolonen bijv. moxifloxacin, macroliden bijv. azithromycine, antiretrovirale middelen zoals saquinavir, antischimmelmiddelen zoals fluconazol, antiparasitica zoals pentamidine) als gevolg van het toegenomen risico op ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.4, 4.8 en 4.9). Halofantrine mag niet samen met hydroxychloroquine worden gebruikt.

Aangezien hydroxychloroquine de effecten van een hypoglykemische behandeling kan versterken, is een verlaging van de insulinedoses of doses antidiabetische geneesmiddelen mogelijk nodig (zie ook rubriek 4.4 “Hypoglykemie” en rubriek 4.8).

Toediening van hydroxychloroquine met middelen tegen malaria, waarvan bekend is dat zij de convulsiedrempel verlagen (bijv. mefloquine), kunnen het risico op convulsies verhogen (zie rubriek 4.8).

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

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen met oculotoxisch potentieel (zie ook 4.4 “retinopathie”) of hemotoxisch potentieel moet indien mogelijk worden vermeden vanwege het mogelijk additief effect (zie rubriek 4.8).

Er bestaat een theoretisch risico op remming van de activiteit van intra-cellulaire α -galactosidase wanneer hydroxychloroquine gelijktijdig wordt toegediend met agalsidase.

Hydroxychloroquinesulfaat kan ook onderhevig zijn aan een aantal van de bekende interacties van chloroquine, ook al zijn specifieke rapportages niet voorgekomen. Deze omvatten: potentiëring van de rechtstreekse blokkering bij de neuromusculaire junctie door aminoglycoside antibiotica; antagonisme van het effect van neostigmine en pyridostigmine; vermindering van de antilichaamrespons op primaire immunisatie met een vaccinatie voor hondsdolheid met intradermaal menselijke diploïde cellen.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op hydroxychloroquine:

Antacida en kaolien

Gelijktijdige toediening met magnesiumbevattende antacida of kaolien kan leiden tot verminderde absorptie van chloroquine. Per extrapolatie dient hydroxychloroquine daarom ten minste twee uur vóór of na antacida of kaolien te worden toegediend.

CYP-remmers of -inductoren

Gelijktijdig gebruik van cimetidine, een milde/matige remmer van verschillende CYP's, waaronder CYP2C8 en CYP3A4, resulteerde in een 2-voudige toename van de blootstelling aan chloroquine. Per extrapolatie, vanwege de overeenkomsten in structuur en metabolische eliminatiepaden tussen hydroxychloroquine en chloroquine, kan een vergelijkbare interactie worden waargenomen voor hydroxychloroquine. Voorzichtigheid is geboden (bijv. controle op ongewenste reacties) als krachtige of matige CYP2C8- en CYP3A4-remmers (zoals gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, clarithromycine, pompelmoessap) gelijktijdig worden toegediend.

Er werd een gebrek aan werkzaamheid van hydroxychloroquine gemeld wanneer rifampicine, een sterke CYP2C8- en CYP3A4-inductor, gelijktijdig werd toegediend. Voorzichtigheid is geboden (bijv. controles voor werkzaamheid) als sterke CYP2C8- en CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) gelijktijdig worden toegediend.

Effecten van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen:

Substraten van P-glycoproteïne

Het remmende potentieel van hydroxychloroquine op P-gp-substraten is niet geëvalueerd. *In vitro* observaties tonen aan dat alle andere geteste aminoquinolines P-gp remmen. Daarom is er een kans op verhoogde concentraties van P-gp-substraten wanneer hydroxychloroquine gelijktijdig wordt toegediend. Er werd een verhoogd ciclosporine plasmaspiegel gemeld wanneer ciclosporine en hydroxychloroquine gelijktijdig werden toegediend. Er werden verhoogde digoxine serumspiegels gemeld wanneer digoxine en hydroxychloroquine gelijktijdig werden toegediend. Voorzichtigheid is geboden (bijv. controle op ongewenste reactie of voor plasmaconcentraties, indien van toepassing) wanneer P-gp-substraten met een smalle therapeutische index (zoals digoxine, ciclosporine, dabigatran) gelijktijdig worden toegediend.

CYP2D6-substraten

Bij patiënten die hydroxychloroquine en een enkele dosis metoprolol, een CYP2D6-sonde, kregen, namen de C_{max} en de AUC van metoprolol toe met 1,7 keer, wat erop duidt dat hydroxychloroquine een lichte remmer van CYP2D6 is. Voorzichtigheid is geboden (bijv. controle op ongewenste reactie of voor plasmaconcentraties, indien van toepassing) wanneer CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische index (zoals flecaïnide, propafenon) gelijktijdig worden toegediend.

Praziquantel

In een interactie-onderzoek met een enkele dosis werd over chloroquine gemeld dat het de biobeschikbaarheid van praziquantel verlaagt. Het is niet bekend of er een soortgelijk effect is wanneer hydroxychloroquine en praziquantel gelijktijdig worden toegediend. Per extrapolatie, vanwege de overeenkomsten in structuur en farmacokinetische parameters tussen hydroxychloroquine en chloroquine, kan een vergelijkbaar effect worden verwacht voor hydroxychloroquine.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel vele jaren van ervaring met het geneesmiddel niet op een verhoogd risico voor teratogene effecten of ongewenste zwangerschapsuitkomsten wijzen, werd de veiligheid van hydroxychloroquine bij zwangere vrouwen niet definitief vastgesteld. Een beperkt aantal gegevens bij zwangere vrouwen (300-1000 zwangerschapsuitkomsten) wezen niet op misvormende of foeto/neonatale toxiciteit.

Voor hydroxychloroquine zijn slechts beperkte preklinische gegevens beschikbaar; derhalve worden gegevens van chloroquine overwogen vanwege de vergelijkbare structuur en farmacologische eigenschappen.

Studies bij dieren hebben een embryo-foetale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel is het daarom wenselijk het gebruik van hydroxychloroquine tijdens de zwangerschap te vermijden, behalve als het potentieel voordeel groter wordt geacht dan de risico's.

Borstvoeding

Hydroxychloroquine wordt uitgescheiden via moedermelk (minder dan 2% van de maternale dosis na correctie voor lichaamsgewicht).

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar betreffende de veiligheid van een zuigeling die borstvoeding krijgt tijdens een langdurige behandeling met hydroxychloroquine; de voorschrijvend arts dient de mogelijke voor- en nadelen van het gebruik tijdens borstvoeding tegen elkaar af te wegen, volgens de indicatie en duur van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens betreffende vruchtbaarheidsstudies bij de mens.

Er zijn enkel beperkte preklinische gegevens ter beschikking voor hydroxychloroquine; daarom worden gegevens van chloroquine in acht genomen omwille van diens vergelijkbare structuur en farmacologische eigenschappen.

Vruchtbaarheidsstudies bij dieren hebben een verminderde vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke ratten bij doses die relevant worden geacht voor klinische doses (zie rubriek 5.3). De relevantie bij de mens is niet bekend.

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

Men moet de patiënten afraden om voertuigen te besturen of machines te bedienen aangezien hydroxychloroquine aanleiding kan geven tot accommodatiestoornissen en een wazig zicht. Het kan soms nodig zijn om de dosis tijdelijk te verlagen.

4.8. Bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Oogaandoeningen

Vaak: Troebel zicht te wijten aan een accommodatiestoornis. Dit dosisafhankelijk fenomeen is reversibel.

Niet bekend: Er werden gevallen van maculopathie gerapporteerd en deze kunnen onomkeerbaar zijn.

Een retinopathie, met stoornissen in de pigmentatie en beperkingen van het gezichtsveld, is mogelijk maar zeldzaam. In het begin, is deze retinopathie reversibel na stopzetting van de behandeling met hydroxychloroquine. Maar als men ze daarentegen laat evolueren, kan ze verergeren, zelfs na stopzetting van de behandeling.

De retinale afwijkingen kunnen in het begin asymptomatisch zijn, of kunnen zich manifesteren door een verstoord gezichtsveld als gevolg van scotomen (paracentraal, pericentraal annulair en temporaal) of door abnormaal kleurenzicht.

Cornea-afwijkingen zoals oedemen en opaciteiten werden vermeld. Deze fenomenen kunnen asymptomatisch blijven of aanleiding geven tot afwijkingen zoals halo's, wazig zicht of fotofobie. Ze kunnen voorbijgaand en reversibel zijn na stopzetting van de behandeling.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo, tinnitus

Niet bekend: Gehoorverlies

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag, pruritus

Soms: Pigmentatiestoornissen van de huid en de slijmvliezen, ontkleuring van het haar, alopecie. Deze afwijkingen verdwijnen meestal snel na het stopzetten van de behandeling.

Niet bekend: Bulleuze erupties inclusief Enkele gevallen van exfoliatieve dermatitis, van bulleuze erupties, inclusief zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, van syndroom van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelen

huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom), en van fotosensibiliteit werden exfoliatieve dermatitis, gesignaleerd.

Er werden zeer zelden gevallen gerapporteerd van acuut veralgemeend pustuleus exantheem (AGEP). 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.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Anorexia

Niet bekend: Hypoglycemie (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn

Soms: Draaiierigheid

Niet bekend: Convulsies, extrapyramidale stoornissen zoals, dystonie, dyskinesie en tremor (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen

Vaak: Affective labiliteit

Soms: Zenuwachtigheid

Niet bekend: Psychose, zelfmoordgedrag

Skeletspier- en bindweefselaandoeningen

Soms: Sensoriële bewegingsstoornissen

Niet bekend: Skeletale spiermyopathie of neuromyopathie die tot een progressieve spierzwakte en tot een atrofie van de proximale spieren leidt, werden Myopathie kan verdwijnen bij het stopzetten van de behandeling met hydroxychloroquine, maar deze regressie kan meerdere maanden duren.

Onderdrukking van peesreflexen en abnormale zenuwgeleiding.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Abdominale pijn, nausea

Vaak: Diarree, braken

Deze symptomen verdwijnen meestal zodra de dosis wordt verlaagd of de behandeling wordt stopgezet.

Hartaandoeningen

Niet bekend: Verlenging van het QT-interval bij patiënten met bepaalde risicofactoren, die kunnen leiden tot aritmie (torsade de pointes, ventriculaire tachycardie) (zie rubriek 4.4 en 4.9)

Cardiomyopathie die kan leiden tot hartfalen en in sommige gevallen fataal is (zie rubrieken 4.4 en 4.9). Een chronisch toxiciteit dient in acht genomen te worden bij het observeren van geleidingsstoornissen (bundeltakblok, atrio-ventriculaire blok), alsook bij biventriculaire hypertrofie. Deze manifestaties kunnen verdwijnen bij het stopzetten van de behandeling met hydroxychloroquine.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: Medullaire aplasie, aplastische anemie, agranulocytose, vermindering van het aantal witte bloedcellen en trombocytopenie Hydroxychlorquine kan een porfyrie verergeren.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verstoorde leverfunctietesten

Niet bekend: Fulminant hepatisch falen

Er werden enkele gevallen van gestoorde leverfunctietesten alsook enkele gevallen van fulminante hepatitis gerapporteerd.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Urticaria, angio-oedeem, bronchospasme

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:

België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou – Website: www.fagg.be – E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy –crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656133 **OF** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 – Fax: (+352) 24795615

4.9. Overdosering

Symptomen

Een overdosering met 4-aminochinolines is bijzonder gevaarlijk. Bij zuigelingen bleken intoxicaties met slechts 1-2 g dodelijk te zijn.

Een overdosering kan zich uiten door de volgende symptomen : hoofdpijn, gezichtsstoornissen, cardiovasculaire collaps, convulsies, hypokaliëmie, ritme- en geleidingsstoornissen, inclusief QT-verlenging, torsade de point, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, verbreding van het QRS complex, bradyaritmieën, nodusritme, atrioventriculair blok, gevolgd door een plotse en mogelijks fatale, respiratoire en cardiale stilstand.

Behandeling

Onmiddellijk medisch ingrijpen is vereist aangezien deze effecten zich snel na de massieve inname kunnen voordoen.

Men moet onmiddellijk de maaginhoud evacueren, hetzij door braken te induceren, hetzij door een maagspoeling uit te voeren. De toediening van actieve kool in een dosis die minstens 5 maal hoger ligt dan deze van overdosering, kan de verdere resorptie inhiberen, op voorwaarde dat men het rechtstreeks via een maagsonde toedient na de maagspoeling en binnen de 30 minuten na de intoxicatie.

Men moet de parenterale toediening van diazepam overwegen aangezien studies aangetoond hebben dat deze behandeling toeliet om de cardiale toxiciteit van chloroquine te neutraliseren.

Een respiratoire ondersteuning en een behandeling van de collaps kunnen ingesteld worden indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimalariamiddel van de groep der aminochinolines.
ATC-code: P01BA02

Plaquenil is een goed getolereerd 4-aminochinolinederivaat waarvan de werking bij inflammatoir reumatisme nu voldoende bewezen is. De substitutie van de ethylgroep door een hydroxyethylgroep in de 4-aminochinolineringsring resulteert in een sterke anti-inflammatoire en analgetische activiteit van deze molecule. De verzachting van de pijn kan vastgesteld worden vanaf het begin van de behandeling. Daarop volgt de werking op de gewrichtsverschijnselen. De vermindering van de gewrichtszwelling en een betere mobiliteit uit zich gewoonlijk na een behandeling van 3 tot 4 weken. Men bekomt vaak, alhoewel laattijdig, een onbetwistbare vertraging van de bezinkingssnelheid, hetgeen toelaat de anti-inflammatoire werking van Plaquenil te objectiveren. Plaquenil kan zonder bezwaar geassocieerd worden met salicylaatderivaten en met corticoïden.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt een piek in plasma- of bloedconcentratie bereikt na ongeveer 3 tot 4 uur. De gemiddelde absolute biobeschikbaarheid is 79% (SD 12%).

Distributie

Hydroxychloroquine heeft een groot distributievolume door overmatige ophoping in weefsel (5500 l wanneer beoordeeld met bloedconcentraties, 44 000 l wanneer beoordeeld met plasmaconcentraties) en het is aangetoond dat het in bloedcellen ophoopt, met een bloed/plasma ratio van 7,2. Ongeveer 50% hydroxychloroquine is gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Hydroxychloroquine wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot N-desethylhydroxychloroquine en twee andere metabolieten die het gemeen heeft met chloroquine, desethylchloroquine en

bidesethylchloroquine. Het kan worden geëxtrapoleerd van chloroquine dat hydroxychloroquine *in vitro* kan worden gemetaboliseerd door dezelfde CYP's als chloroquine, d.w.z. CYP2C8 en CYP3A, en in mindere mate door CYP2D6.

Na chronisch 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 in bloed respectievelijk rond de 450-490 ng/ml en 870-970 ng/ml. Voorspellingen van farmacokinetische onderzoeken met een enkele dosis geven aan dat steady-state concentraties in het bloed bereikt werden binnen 4 maanden van de behandeling.

Eliminatie

Hydroxychloroquine heeft een meerfasig eliminatieprofiel met een lange terminale halfwaardetijd variërend van 30 tot 50 dagen. Ongeveer 20-25% van de hydroxychloroquinedosis wordt als een onveranderd product uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor hydroxychloroquine zijn slechts beperkte preklinische gegevens beschikbaar; derhalve worden gegevens van chloroquine overwogen vanwege de vergelijkbare structuur en farmacologische eigenschappen:

In vitro (Ames-test) en *in vivo* testen na intraperitoneale toediening toonden aan dat chloroquine zowel een mutageen als een clastogeen potentiëel heeft (uitwisseling van chromatiden in de celcyclus van het beenmerg bij muizen, chromosoomafwijkingen in het beenmerg bij muizen, en breuken in het DNA bij ratten). Onderzoeken met oraal toegediend chloroquine toonden deze effecten niet aan.

Twee-jaars carcinogeniciteitsstudies in ratten hebben geen carcinogene activiteit aangetoond bij orale chloroquine doses tot 400 mg/kg (humane equivalente dosis (HED) van 64 mg/kg). Deze dosis vertegenwoordigt een 8-voudige hoeveelheid van de aangewezen maximale dagelijkse dosis bij de mens (MRHDD) van 400 mg of 8 mg/kg (gebaseerd op een lichaamsgewicht van 50 kg) van chloroquine (wanneer geëxtrapoleerd naar de behandelingssituatie voor reumatische aandoeningen).

Bij zwangere ratten die chloroquine per os kregen, werden verhoogde skeletale misvormingen waargenomen bij doses van 140 mg/kg/dag (HED van 22.4 mg/kg), oculaire misvormingen (microphthalmia, anophthalmia) bij doses van 400 mg/kg (HED van 64 mg/kg) en embryo-foetale mortaliteit bij doses van 1000 mg/kg (HED van 160 mg/kg). Deze doses vertegenwoordigen 3-, 8- en 20-voudige hoeveelheden van de MRHDD van 400 mg of 8 mg/kg (gebaseerd op een lichaamsgewicht van 50 kg) van chloroquine (wanneer geëxtrapoleerd naar de behandelingssituatie voor reumatische aandoeningen).

Bij mannelijke ratten die gedurende 30 dagen een orale dosis chloroquine van 5 mg/dag (overeenkomend met een HED die lager is dan de MRHDD van chloroquine) kregen, werd een daling van de testosteronwaarden, het gewicht van de epididymis, de zaadblaasjes en de prostaatklier aangetoond.

De vruchtbaarheid nam ook af in een ander onderzoek bij ratten na 14 dagen intraperitoneale behandeling met 10 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Kern: Lactosemonohydraat, Povidone, Maïszetmeel Magnesiumstearaat.

Omhulling: Hypromellose, Macrogol 4000, Titaandioxide, Lactosemonohydraat.

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

De filmomhulde tabletten van Plaquenil zijn verpakt in dozen van 100 tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE043416

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 1962

Datum van laatste verlenging: 13 oktober 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2020