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 rheumatoïde 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 rheumatoïde 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 (± 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 retinatoxiciteit 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 retinatoxiciteit 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 gezichtsstoornissen) kunnen blijven evolueren, zelfs na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine met geneesmiddelen die gekend zijn om retinatoxiciteit 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

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 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 aandoeningen

Er kunnen extrapyramidale 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 geevalueerd 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 rheumatoide artritis, een lange-termijn of een hoge-dosis therapie met 4-aminoquinolone gekregen hadden. Het werd gerapporteerd dat de retinopathie dosisafhankelijk is.

- Verergering van Myasthenia Gravis

Verergering van symptomen van myasthenia gravis (gegeneraliseerde zwakte waaronder kortademigheid, dysfagie, diplopie, ptosis enz.) werd gemeld bij myastheniepatiënten die een hydroxychloroquine-behandeling kregen. Stop met Plaquenil als verergering van symptomen in verband met myasthenia gravis wordt vermoed.

- Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Gevallen van ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld tijdens behandeling met hydroxychloroquine. Voor patiënten met ernstige dermatologische reacties kanziekenhuisopname 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.

- Geneesmiddelgeïnduceerde fosfolipidose

Gevallen van hydroxychloroquine geïnduceerde fosfolipidose zijn gemeld tijdens het gebruik van Plaquenil (zie rubriek 4.8). Geneesmiddelgeïnduceerde fosfolipidose kan optreden in verschillende organen zoals het hart, de nieren of de spieren. Controle op toxiciteit wordt aanbevolen. Stop met Plaquenil als cardiale, renale of spiertoxiciteit gerelateerd aan geneesmiddelgeïnduceerde fosfolipidose vermoed wordt of wordt aangetoond door weefselbiopsie.

- Hepatotoxiciteit

Ernstige gevallen van geneesmiddelengeïnduceerde leverschade (DILI) waaronder hepatocellulaire schade, cholestatische leverschade, acute hepatitis, gemengd hepatocellulaire/cholestatische leverschade en fulminant leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop) zijn gemeld tijdens het gebruik van Plaquenil.

Risicofactoren zijn onder andere vooraf bestaande leverziekte of predisponerende aandoeningen zoals uroporfyrinogeen-decarboxylasedeficiëntie of gelijktijdige hepatotoxische geneesmiddelen.

Onmiddellijke klinische beoordeling en meting van leverfunctietests moeten worden uitgevoerd bij patiënten die symptomen melden die op leverschade kunnen wijzen.

Bij patiënten met significant verstoorde levertesten (zie rubriek 4.8), moeten artsen de voordelen/risico's van het voortzetten van de behandeling beoordelen.

- Reactivering van infecties

Reactivering van het hepatitis B-virus, het varicella zoster-virus en tuberculose is gemeld bij patiënten behandeld met hydroxychloroquine in combinatie met andere immunosuppressiva.

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. Moxifloxacine, 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.

Macrolide antibiotica
Chloroquine en hydroxychloroquine moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen vanwege de mogelijkheid om ernstige cardiovasculaire bijwerkingen te veroorzaken (waaronder QT-verlenging, hartritmestoornissen en Torsade de Pointes) en om het risico op cardiovasculaire mortaliteit te verhogen.

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
In vitro wordt hydroxychloroquine voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8, CYP3A4 en CYP2D6, zonder grote betrokkenheid van één enkele CYP. Gelijktijdig gebruik van cimetidine, een CYP-pan-remmer, resulteerde in een 2-voudige toename van blootstelling aan chloroquine. Bij afwezigheid van *in vivo* geneesmiddeleninteractiestudies met hydroxychloroquine wordt voorzichtigheid geadviseerd (bijv. Controle op bijwerkingen) wanneer cimetidine of CYP2C8 en/of CYP3A4, of CYP2D6 krachtige remmers (zoals gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, clarithromycine, pompelmoessap, fluoxetine, paroxetine, quinidine) 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/of CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) gelijktijdig worden toegediend.

Effecten van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen:

Substraten van P-glycoproteïne
Hydroxychloroquine remt P-gp in vitro bij hoge concentraties. Daarom is er een kans op verhoogde concentraties van P-gp-substraten wanneer hydroxychloroquine gelijktijdig wordt 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, , dabigatran) gelijktijdig worden toegediend.

CYP2D6-substraten
Hydroxychloroquine remt CYP2D6 in vitro. Bij patiënten die hydroxychloroquine en een enkele dosis metoprolol, een CYP2D6-sonde, kregen, namen de Cmax 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.

CYP3A4-substraten
Hydroxychloroquine remt CYP3A4 *in vitro*. Een verhoogd plasmaniveau van ciclosporine (een CYP3A4- en p-gp-substraat) werd gemeld wanneer ciclosporine en hydroxychloroquine gelijktijdig werden toegediend. Bij afwezigheid van *in vivo* interactiestudies met gevoelige CYP3A4-substraten is voorzichtigheid geboden (bijv. Controle op ongewenste reacties) wanneer CYP3A4-substraten (zoals ciclosporine, statines) gelijktijdig worden toegediend met hydroxychloroquine.

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
Gegevens uit populatie-gebaseerde cohortstudies met 2045 aan hydroxychloroquine blootgestelde zwangerschappen suggereren een kleine toename van het relatieve risico (RR) op congenitale misvormingen die verband houden met blootstelling aan hydroxychloroquine in het eerste trimester (n=112 voorvallen). Voor een dagelijkse dosis van 400 mg was het RR 1,33 (95% BI, 1,08 – 1,65). Voor een dagelijkse dosis van 400 mg was het RR 0,95 (95% BI, 0,60 – 1,50).
Dierstudies met de structureel gerelateerde chloroquine hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge maternale blootstelling (zie rubriek 5.3).
Bij mensen passeert hydroxychloroquine de placenta en zijn de bloedconcentraties bij de foetus vergelijkbaar met die bij de moeder.

Reumatoïde artritis, gegeneraliseerde lupus erythematosus:
Hydroxychloroquine moet tijdens de zwangerschap worden vermeden, behalve wanneer, naar het oordeel van de arts, de individuele mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke gevaren. 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 kinderen rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel van hydroxychloroquine, met name oftalmologische bijwerkingen.

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
Dierstudies toonden een verminderde mannelijke vruchtbaarheid voor chloroquine (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de effecten van hydroxychloroquine op de vruchtbaarheid bij mensen.

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: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100, < 1/10; soms: ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden: ≥ 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 maculapathie 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:
Erythema multiforme, fotosensitiviteit, exfoliatieve dermatitis, Sweet-syndroom en ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's),waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelen huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), zie rubriek 4.4. AGEP moet duidelijk onderscheiden worden van psoriasis, hoewel hydroxychloroquine een aanval van psoriasis kan uitlokken. Deze gevallen kunnen gepaard gaan met koorts en hyperleukocytose. De evolutie is meestal gunstig na stopzetting van de behandeling met hydroxychloroquine.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: Anorexia
Niet bekend: Hypoglycemie (zie rubriek 4.4), Fosfolipidose*

* Er zijn gevallen van hydroxychloroquine geïnduceerde fosfolipidose gemeld. Geneesmiddelgeïnduceerde fosfolipidose kan optreden in verschillende organen, zoals hart, nieren of spieren, en toxiciteit veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Hoofdpijn
Soms: Draaierigheid
Niet bekend: Convuslies, extrapyramidale stoornissen zoals, dystonie, dyskinesie en tremor (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen
Vaak: Affective labiliteit
Soms: Zenuwachtigheid
Niet bekend: Psychose, zelfmoordgedrag, depressie, hallucinaties, angst, agitatie, verwardheid, wanen, manie en slaapstoornissen.

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: Geneesmiddelengeïnduceerde leverschade (DILI) waaronder hepatocellulaire schade, cholestatische leverschade, acute hepatitis, gemengd hepatocellulaire/cholestatische leverschade en fulminant leverfalen

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be.

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-aminochinolinering 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 uiten 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%) in nuchtere toestand. Voedsel wijzigt de orale biologische beschikbaarheid van hydroxychloroquine niet.

Distributie
Hydroxychloroquine heeft een groot distributievolume (5500 l bij beoordeling van bloedconcentraties, 44.000 l bij beoordeling van plasmaconcentraties), als gevolg van uitgebreide weefselaccumulatie (zoals ogen, nieren, lever en longen) en er is aangetoond dat het zich opstapelt in bloedcellen, met een bloed-plasmaverhouding van 7,2. Ongeveer 50% van hydroxychloroquine is gebonden aan plasma-eiwitten.

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

Eliminatie
Hydroxychloroquine vertoont een multifasisch eliminatieprofiel met een lange terminale halfwaardetijd variërend van 30 tot 50 dagen. Ongeveer 20-25% van de dosis hydroxychloroquine wordt geëlimineerd in de urine als onveranderd product. Na chronische herhaalde orale toediening van 200 mg en 400 mg hydroxychloroquine-sulfaat eenmaal daags bij volwassen patiënten met lupus of reumatoïde artritis, waren de gemiddelde steady-stateconcentraties respectievelijk rond 450-490 ng/ml en 870-970 ng/ml in het bloed.

De farmacokinetiek van hydroxychloroquine lijkt lineair te zijn in het therapeutische dosisbereik van 200 tot 500 mg/dag.
Farmacokinetische interacties
Effecten van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen
In vitro heeft hydroxychloroquine geen mogelijkheid om CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 te remmen. Hydroxychloroquine remt CYP2D6 en CYP3A4 in vitro. Een interactiestudie heeft aangetoond dat hydroxychloroquine een milde remmer van CYP2D6 is (zie rubriek 4.5).

In vitro heeft hydroxychloroquine geen belangrijke mogelijkheid om CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 te induceren.

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

Nierfunctiestoornis
Het wordt niet verwacht dat nierfunctiestoornis de farmacokinetiek van hydroxychloroquine in belangrijke mate zal wijzigen bij patiënten met nierfunctiestoornis, omdat hydroxychloroquine voornamelijk wordt gemetaboliseerd en slechts 20-25% van de dosis hydroxychloroquine wordt geëlimineerd als onveranderd geneesmiddel in de urine. Blootstelling aan hydroxychloroquine kan tot 46% toenemen bij patiënten met matig en ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsponderzoek

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 (microphtalmia, anophtalmia) 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.

Genotoxiciteit/Carcinogeniciteit
Op basis van de uitgevoerde studies blijkt hydroxychloroquine niet genotoxisch te zijn. Er zijn geen relevante niet-klinische carcinogeniciteitsstudies naar hydroxychloroquine beschikbaar.

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 voorzorgmaatregelen 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: 22 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025