

1.NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plaquenil 200 mg, filmomhulde tabletten

2.KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg hydroxychloroquinesulfaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3.FARMACEUTISCHE VORM

Plaquenil 200 mg tabletten zijn witte, ronde, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de inscriptie "200" en aan de andere zijde "HCQ".

4.KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Reumatoïde artritis
- Systemische lupus erythematodes
- Discoïde lupus erythematodes
- Fotodermatosen
- De behandeling van acute aanvallen en profylaxe van malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* en *P. malariae*.

Kinderen

- Juveniele idiopathische artritis (in combinatie met andere behandelingen)
- Systemische lupus erythematodes
- Discoïde lupus erythematodes

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.

Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen anti-malariamiddelen moeten in acht genomen worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Plaquenil tabletten dienen bij voorkeur na de maaltijd te worden ingenomen.

Hydroxychloroquine is cumulatief in zijn werking en heeft enige weken nodig om zijn therapeutisch effect te bereiken bij reumatische aandoeningen.

Reumatoïde Arthritis

Volwassenen: begindosering 400 mg per dag.

De behandeling moet 6-8 weken worden voortgezet voordat het effect wordt beoordeeld. Gedurende deze periode kan Plaquenil worden gecombineerd met prostaglandinesynthetaseremmers (bv.

acetylsalicylzuur of indomethacine). Combinatietherapie met goud of fenylbutazon wordt afgeraden. Bij een goede respons kan de dagelijkse dosering na drie maanden worden verminderd. Onderhoudsdosering: 200 mg per dag en later eventueel tot 200 mg om de dag.

Kinderen

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.

Systemische en Discoïde Lupus Erythematoses

Volwassenen: begintdosering 400 mg tot 600 mg per dag (enige weken indien nodig). Onderhoudsdosering: 200 mg tot 400 mg per dag.

Polymorfe fotodermatosen

De behandeling dient beperkt te blijven tot periodes van maximale blootstelling aan licht. Voor volwassenen: 400 mg per dag is gewoonlijk genoeg.

Malaria

Profylaxe van malaria

Volwassenen: 400 mg per week op dezelfde dag van elke week.

Kinderen: de wekelijkse profylactische dosering is 6,5 mg per kg lichaamsgewicht, maar mag niet boven de maximale volwassen dosering uitkomen, ongeacht het lichaamsgewicht. De 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg. (zie ook rubriek 4.3 "Contra-indicaties")

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

Behandeling van een acute aanval van malaria

Volwassenen: begintdosering 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 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 anti-malariamiddelen in acht genomen te worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

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

Kinderen: 10 mg/kg bij kinderen is vergelijkbaar met 800 mg bij volwassenen en 5 mg/kg bij kinderen is vergelijkbaar met 400 mg bij volwassenen.

Een totaal dosering van maximaal 2 gram wordt toegediend over drie dagen, als volgt:

- Eerste dosering: 10 mg per kg (maximaal eenmalig 800 mg).
- Tweede dosering: 5 mg per kg (maximaal 400 mg) 6 uur na de eerste dosering.
- Derde dosering: 5 mg per kg (maximaal 400 mg) 18 uur na de tweede dosering.
- Vierde dosering: 5 mg per kg (maximaal 400 mg) 24 uur na de derde dosering.

Verminderde nier- en leverfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor 4-aminoquinolines of voor een van de hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Bestaande maculopathie van het oog
- Retinitis pigmentosa
- De 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht minder dan 35 kg.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Voor het begin van de behandeling moet de patiënt middels zorgvuldige oftalmoscopie onderzocht worden op gezichtsscherpte, gezichtsveld en kleurenzien en moet fundoscopie worden verricht. In geval van scotomen, nyctalopie of andere retina-veranderingen moet het onderzoek elke 3 maanden worden herhaald. De behandeling van Plaquenil moet worden gestaakt. In andere gevallen zal het onderzoek elke 6 maanden moeten worden herhaald.

Retinale toxiciteit is voornamelijk dosis gerelateerd. Het risico van 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.

Dergelijk onderzoek dient frequenter te worden gedaan 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;
- Bejaarden;
- Afnomen gezichtsscherpte.

Als enige verstoring van het gezichtsveld optreedt (gezichtsscherpte, kleurenzien e.d.), moet onmiddellijk met het geneesmiddel gestopt worden en dient de patiënt scherp gecontroleerd te worden op verdere progressie van de afwijking. 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.

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.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gastro-intestinale, neurologische of bloedbeeldafwijkingen, overgevoeligheid voor quinine en bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie, porfyrie en psoriasis.

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

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

Alle patiënten met lange termijn therapie dienen periodiek onderzocht te worden op skeletspierfunctie en peesreflexen. Als zich zwakte voordoet dient met het geneesmiddel te worden gestopt.

Gevalen van hartfalen als gevolg van cardiomyopathie zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met Plaquenil, in enkele gevallen met dodelijke afloop. Periodiek onderzoek naar signalen/symptomen van cardiomyopathie wordt geadviseerd en het gebruik van Plaquenil 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. Stoppen met het geneesmiddel kan tot herstel leiden (zie rubriek 4.8).

Plaquenil bevat lactose monohydraat. patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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*.

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.

Gecombineerde therapie van hydroxychloroquine met digoxine kan resulteren in een verhoogde serum digoxinespiegel. De serum digoxinespiegel moet bij patiënten met een gecombineerde therapie regelmatig worden gecontroleerd.

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

Hydroxychloroquine remt CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2D6 remmen is afgeraden.

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.

Hydroxychloroquine kan de gevoeligheid voor epileptische aanvallen verhogen. Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine en anti-malaria middelen die eveneens de gevoeligheid verhogen, kunnen leiden tot convulsies.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van hydrochloroquine tijdens de zwangerschap bij de mens. Hydrochloroquine passeert de placenta.

De quinine-derivaat chloroquine wordt in aanbevolen doseringen voor profylaxe (en behandeling) van malaria als veilig beschouwd voor zwangere vrouwen. Na langdurig dagelijks gebruik van chloroquine in hoge doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens zijn sporadisch schadelijke effecten gezien (cochleovestibulaire en retina afwijkingen). Hoewel deze effecten niet beschreven zijn voor hydroxychloroquine dient het dagelijks gebruik van hydroxychloroquine in hoge doseringen (zoals voor systemische lupus erythematoses, reumatoïde arthritis en behandeling van acute aanval van malaria) alleen te geschieden op strikte indicatie en indien het risico van stoppen met de behandeling groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Hydroxychloroquine mag gebruikt worden voor malaria profylaxe tijdens de zwangerschap, aangezien bij gebruik van de profylactische doseringen er geen schadelijke effecten bij de foetus werden aangetoond.

Borstvoeding

Hydroxychloroquine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Door de trage eliminatiesnelheid en omdat het risico bestaat op accumulatie van een toxische hoeveelheid bij de zuigeling wordt bij langdurig dagelijks gebruik van hoge doseringen van hydroxychloroquine geadviseerd de borstvoeding te staken. Bij doseringen eenmaal per week, zoals voor malaria profylaxe, vermindert de beschikbare hoeveelheid hydroxychloroquine voor de zuigeling aanzienlijk en is dus de kans op accumulatie en toxiciteit veel lager. Hoewel borstvoeding tijdens behandeling voor malaria profylaxe niet schadelijk geacht wordt, is de uitgescheiden hoeveelheid echter onvoldoende om er enige profylactische werking bij het kind mee te behalen.

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

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

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: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; zeer zelden: $< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaan-klassen volgens gegevensbank MedDRA	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				Beenmerg- depressie		Anemie en aplastische anemiea Granulo-cytose Afname van witte bloedcellen Trombocytopenie Verergering van porfyrie.
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anore- xie				Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen				Psychose		Duizeligheid Nervositeit Sneller geëmotioneerd zijn
Zenuwstelsel- aandoeningen				Convulsies		Vertigo Tinnitus Gevoelstoornissen Hoofdpijn

Oog-aandoeningen				Retinopathie met veranderingen in pigmentatie en defecten in het gezichtsveld (1)		<p>Patiënten met veranderingen in het netvlies kunnen aanvankelijk asymptomatisch zijn, of scotomateus zicht hebben met paracentrale en pericentrale ringtypes, tijdelijke scotomas en afwijkende kleurwaarneming</p> <p>Veranderingen van het hoornvlies inclusief oedeem en troebelingen (2)</p> <p>Wazig zien als gevolg van een verstoring van de accommodatie (3)</p>
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen					(irreversibel) gehoorverlies	
Hartaandoeningen				Cardiomyopathie welke kan resulteren in hartfalen, in enkele gevallen met dodelijke afloop. T-top afwijkingen in ECG.		Geleidingsstoornissen (bundeltakblok / atrioventriculair hartblok) (zie rubriek 4.4) Biventriculaire hypertrofie (zie rubriek 4.4).
Maagdarmstelselaandoeningen			Misselijkheid Diarree Abdominale pijn (4)	Braken (4)		
Lever- en gal aandoeningen						Abnormale leverfunctietesten Fulminante leverinsufficiëntie

Huid- en onderhuid- aandoeningen			Huiduitslag		Erythema multiforme Stevens- Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse Acute gegene- raliseerde exanthe- mat- ische pustulose (AGEP), welke gepaard kunnen gaan met koorts en hyperleuko- cytose	Jeuk Pigmentveranderin- gen van de huid en slijmvliezen Lichter worden van het haar Alopecia (4) lichen planus- achtige huidreacties Fotosensibiliteit Exfoliative dermatitis Psoriasis Geneesmiddelen- reactie met eosinofilie en systemische symptomen
Skelet spierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen						Myopathie van de skeletspieren (5) Neuromyopathie leidend tot progressieve zwakte Atrofie van proximale spiergroepen Verwante milde sensorische veranderingen Verminderde peesreflexen Afwijkende zenuwgeleiding
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen						Allergische reacties als urticaria en angio-oedeem Bronchospasmen
	<p>(1) In 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. Gevallen van maculopathie en maculaire degeneratie zijn waargenomen en kunnen irreversibel zijn.</p> <p>(2) De veranderingen zijn symptoomloos of kunnen visusstoornissen veroorzaken zoals halo's, wazig zien en fotofobie. Zij zijn voorbijgaand van</p>					

	<p>aard of zijn reversibel na stoppen van de behandeling.</p> <p>(3) Deze is dosisafhankelijk en reversibel.</p> <p>(4) Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosis of na stoppen van de behandeling.</p> <p>(5) Dit kan reversibel zijn als de behandeling wordt beëindigd, herstel zou enige maanden kunnen duren</p>
--	--

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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met 4-aminoquinolines is gevaarlijk vooral voor jonge kinderen. Hoeveelheden van 1-2 gram zijn fataal gebleken.

Symptomen

De symptomen van overdosering kunnen zijn: hoofdpijn, visusstoornissen, cardiovasculaire collaps, convulsies, hypokaliëmie en ritme- en geleidingsstoornissen, inclusief QT-verlenging, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, 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.

Maatregelen

Binnen een uur na inname moet de maag onmiddellijk worden gelegeerd door braken of maagspoeling. Geactiveerde kool kan verdere absorptie tegengaan wanneer het in de maag wordt achtergelaten d.m.v. een sonde na een maagspoeling. Ook langere tijd na inname kan dit nog van betekenis zijn.

Uit studies blijkt dat de parenterale toediening van diazepam de cardiotoxiciteit doet verminderen.

Kunstmatige ademhaling en shock-management moeten zo snel mogelijk plaatsvinden.

5.FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorieën: Antirheumatica en antiprotozoica
ATC code: P01BA02

Hydroxychloroquine, een 4-aminoquinoline anti-malariamiddel, heeft een snelle bloedschizontocide activiteit en een geringe gametocide activiteit en is tevens geclassificeerd als een langzaam werkend antireumatisch geneesmiddel. Hydroxychloroquine bezit verscheidene farmacologische effecten die verband kunnen houden met het therapeutische effect en de bijwerkingen.

Dit houdt o.a. in: interactie met sulfhydrylgroepen (verandering van de enzymactiviteit van fosfolipase, NADH-cytochroom C reductase, cholinesterase, proteases en hydrolases), binding aan DNA, stabilisatie van lysosomale membranen, remming van prostaglandine synthese, polymorfonucleaire cel chemotaxis en fagocytose, mogelijke beïnvloeding van de interleukine 1 productie van monocytten en remming van neutrofiële superoxide uitstorting. Concentratie in

intracellulaire zure vesicula en stijging van de pH in deze vesicula kunnen een verklaring zijn voor de antiprotozoaire en antireumatische werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Distributie vindt plaats in het gehele lichaam, accumulatie vindt plaats in bloedcellen en weefsels zoals lever, longen, nieren en de ogen.

Metabolisme

Het wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd in de lever tot actieve ge-ethyleerde metabolieten en eliminatie vindt voornamelijk plaats via de nieren (23-25% onveranderd), maar ook via de gal.

Eliminatie

Eliminatie is traag, de terminale eliminatie halfwaarde tijd is ongeveer 50 dagen (totaal bloed) en 32 dagen (plasma). Hydroxychloroquine passeert de placenta en zal waarschijnlijk evenals chloroquine uitgescheiden worden in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6.FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Lactose monohydraat, povidon K25, maïszetmeel, magnesiumstearaat (E470b).
Omhulling: Hypromellose (E464), macrogol 4000, lactose monohydraat en titaandioxide (E171).

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

Verpakking van 30 tabletten in 3 polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie doordrukstrips met elk 10 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisen.

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

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Kampenringweg 45 D-E
2803 PE Gouda

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

RVG 00853

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

21 november 1966

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4,5, 4.8 : 31 januari 2014