

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

A-CQ 100 Chloroquine 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

A-CQ 100 Chloroquine 100 mg tabletten bevatten chloroquinefosfaat, overeenkomend met 100 mg Chloroquine per tablet.

Bevat per tablet 41 mg Lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte, ronde tablet voorzien van een breukgleuf aan één zijde en de inscriptie CQ 100 aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

A-CQ 100 Chloroquine 100 mg is bestemd voor:

- Profylaxe en behandeling van alle vormen van malaria.
 - * Behandeling van *Plasmodium vivax* en *P. ovale* moet steeds worden afgesloten met een behandeling met primaquine ten einde de extra-erythrocytaire fase van de plasmodiumcyclus te elimineren.
 - * Chloroquine-resistente *Plasmodium falciparum* komt in vele streken voor, wat de bruikbaarheid van chloroquine in deze gebieden beperkt.
 - * Bij het voorschrijven van malariamiddelen dient men rekening te houden met de door de Hoofdinspectie van de volksgezondheid in overeenstemming met de WHO-uitgevaardigde richtlijnen.
- Reumatoïde arthritis (en juveniele reumatoïde arthritis), die niet op een zes maanden durende behandeling met een prostaglandinesynthetaseremmer hebben gereageerd.
- Lupus erythematodes.
- Leveramoebiasis in combinatie met een contactamoebicide middel in gevallen die onvoldoende reageren op een algemeen amoebicide middel (metronidazol, tinidazol) of bij patiënten bij wie zulke middelen gecontraïndiceerd zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Omdat de tabletten zijn voorzien van een breukgleuf en niet van een breukkruis, zijn doses van minder dan halve tabletten niet mogelijk. De tabletten zijn daarom niet geschikt voor kinderen beneden de 10 kg.

Profylaxe van malaria

Volwassenen en kinderen vanaf 13 jaar:

Profylactische doses van 300 mg chloroquine worden gewoonlijk 1-2 weken voor het vertrek naar het endemische gebied of op de 1^e en 2^e dag (voor vertrek) gegeven. Daarna 1 x per week, tijdens verblijf in endemisch gebied en gedurende 4-8 weken na terugkeer.

Kinderen (vanaf 10 kg lichaamsgewicht):

Voor kinderen dient bij gelijkblijvend doseringsschema de dosis als volgt te worden aangepast:

- 5 mg/kg lichaamsgewicht
- naar leeftijd:

11 – 12 jaar	250 mg
7 – 10 jaar	150 mg
4 – 6 jaar	100 mg
Jonger dan 3 jaar	50 mg

A-CQ 100 Chloroquine 100 mg moet worden ingenomen tijdens of na de maaltijd.

Therapeutische behandeling van malaria:

Acute aanval:

Volwassenen

Aanvangsdosis 600 mg in één keer, na 6 uur 300 mg. Daarna gedurende 2 dagen 300 mg. Indien nodig nog 2 dagen 300 mg per dag. Hierna kan op de profylactische dosering worden overgegaan.

Kinderen (vanaf 10 kg lichaamsgewicht):

Aanvangsdosis 10 mg/kg lichaamsgewicht, na 6 uur een dosis van 5 mg/kg lichaamsgewicht. Daarna gedurende 2 dagen 5 mg/kg lichaamsgewicht. Hierna kan op de profylactische dosering worden overgegaan.

Andere indicaties:

Het doseringsadvies geldt voor volwassenen. Voor kinderen geldt een aangepaste lagere dosering (zie onder profylaxe van malaria).

- Leveramoebiasis

Aanvankelijk 300 mg 2 keer per dag gedurende 2 dagen, gevolgd door 300 mg 1 keer per dag gedurende 2 - 3 weken.

- Lupus erythematoses

Aanvankelijk 300 - 600 mg per dag gedurende 8 – 15 dagen, gevolgd door 200 - 300 mg per dag gedurende 2 – 3 weken; onderhoudsdosering 100 – 200 mg per dag.

- Reumatoïde artritis

Aanvankelijk 150 – 300 mg per dag gedurende 7 – 10 dagen, onderhoudsdosering 100 – 200 mg per dag, maximaal 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

4.3 Contra-indicaties

A-CQ 100 Chloroquine 100 mg mag niet gebruikt worden bij:

- Patiënten die overgevoelig zijn voor chloroquine, of andere bestanddelen van de tablet of andere 4-aminochinoline derivaten.
- Patiënten met myasthenia gravis.
- Patiënten met netvlies- of gezichtsveldveranderingen. In geval van een acute aanval van malaria kan de arts er voor kiezen dit geneesmiddel te gebruiken, na zorgvuldig de voor- en nadelen te hebben afgewogen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidaal gedrag en psychische stoornissen

Gevalen van suïcidaal gedrag en psychiatrische stoornissen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met chloroquine (zie rubriek 4.8), inclusief bij patiënten zonder voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen. Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies in te winnen als ze tijdens de behandeling psychiatrische symptomen ervaren.

Verlengd QTc-interval

Het is aangetoond dat chloroquine het QTc-interval bij sommige patiënten verlengt.

Chloroquine 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,
- proarritmische 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 zich tekenen van hartritmestoornissen voordoen tijdens de behandeling met chloroquine, dient de behandeling te worden gestopt en moet een ECG worden gemaakt.

Cardiomyopathie

Bij patiënten die met chloroquine behandeld worden, zijn gevallen van cardiomyopathie gemeld die tot hartfalen leidden, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.8 en 4.9). Indien zich tekenen en symptomen van cardiomyopathie voordoen tijdens de behandeling met chloroquine, dient de behandeling te worden gestopt.

Hypoglykemie

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

Retinopathie

Omdat onherstelbare schade aan het netvlies kan ontstaan bij patiënten die langdurig behandeld worden, dient altijd oftalmologisch onderzoek gedaan te worden, voor de behandeling gestart wordt en regelmatig (met 3 tot 6 maandelijks intervallen) tijdens de behandeling. Bij het optreden van retinopathie moet de behandeling met chloroquine worden gestopt.

Resistentie

Resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen chloroquine is goed gedocumenteerd. Daarom moeten epidemiologische gegevens worden overwogen voordat de therapie met chloroquine gestart wordt. In streken waar resistentie tegen *Plasmodium falciparum* heerst of wordt vermoed kan het gebruik van een ander malariamiddel of combinatie therapie noodzakelijk zijn.

Overige

Voorzichtigheid is geboden bij een verleden van epilepsie (omdat convulsies zijn gemeld), profyrie (mogelijk optreden van acute episodes), psoriasis (mogelijke verslechtering van de laesies), lever- en nierinsufficiëntie, overgevoeligheid voor kinine, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie en ernstige gastrointestinale, neurologische en hematologische aandoeningen. Controle van het bloedbeeld dient daarom regelmatig te worden uitgevoerd bij langdurige behandeling. Bij het optreden van bloedbeeldafwijkingen moet de behandeling met chloroquine worden gestopt.

Vooral jonge kinderen zijn gevoelig voor 4-aminochinoline-verbindingen en betrekkelijke geringe doses kunnen zeer ernstige intoxicaties (zoals dodelijk verlopende ademhalings- en circulatiestoornissen) met zich meebrengen.

Chloroquine voorkomt niet de recidieven van malaria tertiana (veroorzaakt door *P. vivax* en *P. ovale*). Kruisresistentie is gevonden met mepacrine, proguanil en pyrimethamine.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen / die hartritmestoornissen kunnen induceren. Chloroquine 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, vanwege het toegenomen risico op ventriculaire ritmestoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.9). Halofantrine mag niet worden toegediend in combinatie met chloroquine.
- Geactiveerde kool, magnesiumtrisilicaat, magnesiumbevattende antacida in het algemeen en kaoline kunnen de absorptie van chloroquine verminderen. Er dient daarom ten minste vier uur te zitten tussen de inname van deze stoffen en chloroquine.
- Gelijktijdig gebruik van cimetidine, een cytochroom P450 remmer, en chloroquine kan leiden tot een verlengde halfwaardetijd en een verminderde klaring van chloroquine, hetgeen leidt tot verhoogde chloroquine plasmaconcentraties.
- Gelijktijdige toediening van ciclosporine en chloroquine kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van ciclosporine.
- 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.
- Er zijn aanwijzingen dat de 4-aminocholinederivaten farmacologisch onverenigbaar zijn met MAO remmers.
- Gelijktijdig gebruik met goudverbindingen of met fenylobutazon of oxyfenbutazon moet worden vermeden in verband met het verhoogde risico op dermatitis.
- Plasmaconcentraties van digoxine en paracetamol nemen toe bij chloroquinegebruik.
- Bij gelijktijdig gebruik van chloroquine en ampicilline neemt de biologische beschikbaarheid van ampicilline af.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Chloroquine passeert de placenta. Echter, bij aanbevolen doseringen voor profylaxe en behandeling van malaria is chloroquine veilig te gebruiken bij zwangere vrouwen. De veiligheid van chloroquine bij zwangere vrouwen die langdurig behandeld worden met hoge doseringen is nog niet vastgesteld. Gezien de beperkte ervaring en gezien de casuïstiek na chronisch dagelijks gebruik van chloroquine in antirheumatische doseringen tijdens de zwangerschap (sporadisch zijn cochleovestibulaire en retinaafwijkingen gemeld), wordt in principe het dagelijks gebruik van chloroquine als antirheumaticum in de zwangerschap afgeraden, tenzij dit voor de moeder en de zwangerschap noodzakelijk is.

Lactatie

Hoewel chloroquine wordt uitgescheiden in de moedermelk kan, bij gebruik van doseringen voor profylaxe, borstvoeding worden gegeven zonder schade voor het kind. De uitgescheiden hoeveelheid is echter onvoldoende om er enig profylactische werking bij het kind mee te behalen. Indien van toepassing is een aparte profylaxe voor het kind nodig.

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

Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat kortdurende stoornissen in het gezichtsvermogen kunnen optreden en moeten geadviseerd worden niet te rijden of machines te bedienen wanneer dit zich voordoet. Indien zich duizeligheid, psychische veranderingen of accommodatiestoornissen voordoen, moet hiermee rekening worden gehouden bij deelname aan het verkeer en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Chloroquine wordt meestal goed verdragen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- Huiduitslag, jeuk, urticaria, haaruitval, lichen-planus-achtige afwijkingen, zwart-blauwe kleuring vooral van nagels en slijmvliezen en mogelijk reversibele exacerbatie van psoriasis.
- Incidentele gevallen van Toxische epidermale necrolyse (TEN), erythema multiforme en Stevens-Johnson syndroom (SJS).

Immuunsysteemaandoeningen

- Anafylactoïde reacties, inclusief angioedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Niet bekend: Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen:

- Convulsies

- Polyneuritis en (neuro)myopathie

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

- Myopathie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Hoofdpijn

Psychische stoornissen

- Zeer vaak: slapeloosheid
- Vaak: depressie
- Zelden: psychische stoornissen zoals angst, agitatie, verwarring, hallucinaties, delirium
- Niet bekend: suïcidaal gedrag, psychose, agressie, wanen, paranoia, manie, aandachtstekort, slaapstoornissen.

Oogaandoeningen

- Retinopathie, in een enkel geval irreversibel bij langdurige therapie met hoge dosering.
- Voorbijgaand wazig zien en reversibele troebeling van het hoornvlies.

Hartaandoeningen:

Tijdens langdurige behandeling met hoge doseringen:

- Cardiomyopathie(zelden)
- Mogelijk optreden van zeldzame hartritmestoornissen, T-top afwijkingen ECG
- AV-blok, verlengde QT-tijd (frequentie niet bekend, zie rubriek 4.4 en 4.9)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Beenmergdepressie, agranulocytose, pancytopenie, trombopenie, aplastische anemie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

- Tinnitus, verminderd gehoor, doofheid

Maagdarmstelselaandoeningen

- Misselijkheid, maagdarmstoornissen, braken, anorexie en diarree.

Lever- en galaandoeningen

- Leverfunctiestoornissen.
- Incidenteel zijn afwijkingen in leverfunctietesten en hepatitis waargenomen.

4.9 Overdosering

Chloroquine wordt snel geabsorbeerd en is zeer toxisch bij overdosering. Met name kinderen zijn gevoelig voor overdosering. De belangrijkste en ernstigste symptomen bij overdosering zijn convulsies, coma, verbreding van het QRS-interval op het ECG met ritmestoornissen (ventriculaire ritmestoornissen),

bradyaritmieën, een nodaal hartritme, een verlengde QT-tijd, een AV-blok, ventriculaire tachycardie, torsade de pointes en ventrikelfibrillatie, hypotensie, hartstilstand en respiratoire insufficiëntie met ademstilstand. Ernstige hypokaliemie kan voorkomen. Aanvankelijk kunnen hoofdpijn, slaperigheid, visusstoornissen, misselijkheid en braken voorkomen.

Opname op een intensive care afdeling is geïndiceerd. Snelle absorptieverminderende therapie (maagspoelen, geactiveerde kool en osmotisch laxans) is van belang. De verdere behandeling is symptomatisch. Vroegtijdige toediening van mechanische ventilatie samen met adrenaline (voor de aanvang van cardiale aritmieën) en hoge doseringen diazepam is wel succesvol gebleken bij ernstige chloroquine-intoxicaties:

- adrenaline per i.v. infuus beginnend met een dosering van 0,25 µg per kg lichaamsgewicht per minuut verhoogd met 0,25 µg per kg lichaamsgewicht per minuut totdat een voldoende herstel van de systolische bloeddruk (> 100 mm HG) is bereikt; adrenaline vermindert de effecten van chloroquine op het hart door de inotrope en vasoconstrictieve effecten.
- diazepam i.v. infuus in een dosering van 2 mg/kg, inlooptijd 30 minuten gevolgd door 1-2 mg/kg/dag gedurende 2 tot 4 dagen; diazepam kan de cardiotoxiciteit minimaliseren.

Eliminatieversnellende behandelingen als hemodialyse, hemoperfusie of wisseltransfusie zijn niet van waarde gebleken bij de behandeling van chloroquinevergiftiging. Omdat de excretie van chloroquine langzaam verloopt wordt in symptomatische gevallen observatie gedurende een aantal dagen aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: bloedschizonticide middelen.
ATC-code: P01BA01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Chloroquine is een 4-aminochinoline derivaat. Het is actief tegen de erythrocytaire vormen van alle *Plasmodium spp.* (bloedschizonticide werking), maar niet tegen de exoerythrocytaire parasitaire vormen van *P. vivax* en *P. ovale*. Het werkingsmechanisme bij malaria is niet bekend. Een mogelijk werkingsmechanisme is, dat door opname en concentratie van chloroquine in de parasiet, de pH in intracellulaire vacuolen stijgt, waardoor het vermogen van de parasiet om het hemoglobine van de erythrocyten af te breken vermindert. Een andere mogelijkheid is dat chloroquine via binding aan ferriprotoporfyrine, dat vrijkomt uit hemoglobine van geïnfecteerde erythrocyten, een complex vormt dat toxisch is voor de celmembranen van de malariaparasiet en de erythrocyten. Resistentie van *Plasmodium falciparum*

tegen chloroquine komt beperkt voor in sommige delen van Zuidoost-Azië (Filippijnen en delen van Indonesië), maar is frequent en wijdverbreid in het Amazonegebied in Zuid-Amerika, grote delen van Zuidoost-Azië en Afrika ten zuiden van de Sahara. Chloroquine-resistentie is ook beschreven voor *Plasmodium vivax*, en komt voor in een aantal gebieden in Zuidoost-Azië en mogelijk ook in Zuid-Amerika.

Chloroquine is tevens werkzaam tegen de extra-intestinale vorm van *Entamoeba histolytica* (weefselamoebicide). Daarnaast heeft chloroquine anti-inflammatoire eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt ongeveer 80% van de dosis geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties van ca. 100 ng/ml worden 2-6 uur na toediening van 300 mg bereikt.

Verdeling

Chloroquine wordt bijna volledig over het lichaam verdeeld. Het verdelingsvolume is groot (ca. 200 l/kg); de concentraties in organen zijn 300-500 maal zo hoog als in het plasma. Chloroquine bindt voor 50% aan plasma-eiwitten. Chloroquine passeert de placenta en komt in een klein percentage voor in de moedermelk.

Metabolisme en eliminatie

Chloroquine wordt door leverenzymen omgezet in de actieve metaboliet desethylchloroquine. Excretie vindt voornamelijk plaats via de urine. Van de toegediende dosis wordt ongeveer 50 - 60% door de nieren uitgescheiden, waarvan ca. 70% als chloroquine en ca. 23% als desethylchloroquine. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van chloroquine is ongeveer 2 weken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Colloïdale siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden de 25 °C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

A-CQ 100 Chloroquine 100 mg is verpakt in een groen-wit gekleurd kartonnen doosje. Iedere verpakking bevat 3 PVC/Alu blisterverpakkingen van 10 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzonderheden.

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

ACE Pharmaceuticals BV, Schepenveld 41, 3891 ZK Zeewolde (NL)

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

RVG 106659

9. DATUM VAN HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 12 mei 2022