

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxychloroquin axcount 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Hydroxychloroquinsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Weiß, runde, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit der Prägung „200“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Behandlung von rheumatoider Arthritis, diskoidem und systemischem Lupus erythematodes und dermatologischen Erkrankungen, die durch Sonnenlicht hervorgerufen oder verstärkt werden.

Kinder und Jugendliche:

Behandlung von juveniler idiopathischer Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien) sowie von diskoidem und systemischem Lupus erythematodes.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Diese Dosis sollte 6,5 mg/kg/Tag (berechnet anhand des idealen, nicht des tatsächlichen Körpergewichts) nicht überschreiten und beträgt entweder 200 mg oder 400 mg pro Tag.

Patienten, die 400 mg täglich erhalten können:

Die anfängliche Gabe von 400 mg täglich erfolgt in aufgeteilten Dosen. Wenn keine weitere Besserung mehr erkennbar ist, kann die Dosis auf 200 mg reduziert werden. Bei Nachlassen des Ansprechens sollte die Erhaltungsdosis auf 400 mg täglich erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden; die Dosis sollte 6,5 mg/kg/Tag (basierend auf dem Idealgewicht) nicht überschreiten. Die 200-mg-Tablette ist daher nicht zur Anwendung bei Kindern mit einem Idealgewicht von weniger als 31 kg geeignet.

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung und es dauert mehrere Wochen, bis sich seine therapeutische Wirkung einstellt. Leichte Nebenwirkungen hingegen können schon relativ früh auftreten. Sollte bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen innerhalb von sechs Monaten keine Besserung eintreten, so ist das Präparat abzusetzen. Bei Erkrankungen, die mit Lichtempfindlichkeit einhergehen, ist das Präparat nur in Zeiten maximaler Lichteinwirkung anzuwenden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Die Einnahme sollte zu einer Mahlzeit oder mit einem Glas Milch erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 4-Aminochinolin-Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorbestehender Retinopathie oder Makulopathie (z. B. Gesichtsfeldeinschränkung),
- bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus),
- bei Erkrankungen des blutbildenden Systems,
- bei Myasthenia gravis,
- während der Schwangerschaft,
- in der Stillzeit,
- bei Kindern unter 6 Jahren (< 35 kg).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydroxychloroquin(hcqs) sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Vorerkrankungen,
- bei Überempfindlichkeit gegen Chinin,
- bei vorbestehender Psoriasis,
- bei Porphyrien,
- bei Epilepsie; Patienten mit Epilepsie müssen während der Hydroxychloroquin(hcqs) Therapie konsequent ärztlich überwacht werden.
- bei Nieren- und Lebererkrankungen (Dosisreduktion erwägen),
- bei gleichzeitiger Anwendung potenziell nephro- oder hepatotoxischer Arzneimittel,
- während der Schwangerschaft (Indikation: Malaria).

Retinopathie

Im Hinblick auf die möglichen unerwünschten Wirkungen am Auge sollten augenärztliche Kontrolluntersuchungen (Ophthalmoskopie, Funduskopie, z. B. auf Sehschärfe, Farbsehen, Gesichtsfeld, Augenhintergrund) beider Augen vor Beginn einer längerfristigen Therapie und während dieser Therapie mindestens alle 3 Monate durchgeführt werden.

Eine solche Untersuchung ist individuell angepasst insbesondere bei solchen Patienten vorzunehmen, die eine Dosis von über 6,5 mg/kg Körpergewicht einnehmen (für die Berechnung dieser Dosis sollte bei übergewichtigen Patienten das Idealgewicht zugrunde gelegt werden, siehe Abschnitt 4.2), die niereninsuffizient sind, deren kumulative Dosis mehr als 200 g beträgt, bei älteren Patienten oder

Patienten, deren Sehschärfe eingeschränkt ist. Bei ersten Anzeichen einer Retinopathie (Minderung der Sehschärfe, Ausfall des Rotsehens) ist die Behandlung sofort abzubrechen. In diesem Fall sollten die Patienten auch nach Therapieabbruch engmaschig auf eine mögliche Progredienz der Störung hin untersucht werden, da sich die bestehenden Retinaveränderungen bzw. Sehstörungen auch nach Absetzen weiter verschlechtern können (siehe auch Abschnitt 4.8).

Das Risiko von Retinopathien ist weitgehend dosisabhängig. Es ist als gering einzuschätzen bei Tagesdosen unterhalb von 6,5 mg/kg Körpergewicht (bezogen auf das Idealgewicht bei Übergewicht). Bei Überschreitung der empfohlenen Tagesdosis erhöht sich das Risiko von Netzhautschädigungen deutlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine toxische Wirkung auf die Retina haben können (z. B. Tamoxifen), wird nicht empfohlen.

Hypoglykämie

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin sind bei Patienten mit oder ohne antidiabetische Begleitmedikation schwere Hypoglykämien, einschließlich Fällen von Bewusstseinsverlust, aufgetreten, die lebensbedrohlich verlaufen können.

Mit Hydroxychloroquin behandelte Patienten sollten über das Risiko des Auftretens sowie über klinische Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie aufgeklärt werden.

Wenn während der Behandlung mit Hydroxychloroquin klinische Symptome auftreten, die auf eine Hypoglykämie hindeuten, sollten die Blutzuckerspiegel der Patienten kontrolliert und falls erforderlich die Therapie überdacht werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Hydroxychloroquin kann zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen. Hydroxychloroquin(hcqs) sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener QT-Intervall-Verlängerung und/oder bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, z. B.

- Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt,
- proarrhythmische Zustände wie Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute),
- ventrikuläre Dysrhythmien in der Vorgeschichte,
- unbehandelte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie,
- während der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, da dies mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien verbunden sein kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigender Arzneimittelkonzentration zunehmen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Bei Anzeichen einer kardialen Arrhythmie während der Behandlung mit Hydroxychloroquin(hcqs) sollte die Behandlung beendet und ein EKG abgeleitet werden.

Chronische Kardiotoxizität

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin(hcqs) wurde über Kardiomyopathien berichtet, die zu Herzinsuffizienz führen können, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Die klinische Überwachung in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Kardiomyopathie wird empfohlen, und die Behandlung sollte bei Auftreten einer Kardiomyopathie abgebrochen werden. Bei Auftreten von Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) und biventrikulärer Hypertrophie sollte eine chronische Toxizität von Hydroxychloroquin(hcqs) in Betracht gezogen werden.

Kontrollen in der Langzeittherapie

Vor Beginn einer Dauertherapie und in Abständen von 2 Monaten ist eine vollständige Kontrolle des Blutbildes durchzuführen. Beim Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit Hydroxychloroquin(hcqs) abgebrochen werden.

Bei der Langzeittherapie sollten die Patienten regelmäßig auf die Funktion der Skelettmuskulatur und der Sehnenreflexe untersucht werden. Bei Schwächen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Potenzielles kanzerogenes Risiko

Experimentelle Daten zeigen ein potenzielles Risiko für die Induktion von Genmutationen. Mit der verwandten Substanz Chloroquin erhobene tierexperimentelle Daten zur Karzinogenität liegen nur zu einer Spezies vor, und diese Studie war negativ. Zur Anwendung beim Menschen liegen nicht ausreichend Daten vor, um ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten in der Langzeittherapie auszuschließen.

Suizidales Verhalten und psychiatrische Erkrankungen

Bei einigen Patienten wurde unter Behandlung mit Hydroxychloroquin von suizidalem Verhalten und psychiatrischen Erkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Psychiatrische Nebenwirkungen treten typischerweise innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Behandlung mit Hydroxychloroquin auf und wurden auch bei Patienten ohne psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte berichtet. Patienten sollte geraten werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen während der Behandlung psychiatrische Symptome auftreten.

Extrapyramidale Störungen

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin(hcqs) kann es zu extrapyramidalen Störungen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Rheumatoide Arthritis und Lupus erythematoses

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung, und es dauert mehrere Wochen, bis sich die therapeutischen Wirkungen bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bzw. des systemischen Lupus erythematoses einstellen, wobei leichte Nebenwirkungen schon relativ früh auftreten können. Der Behandlungserfolg kann frühestens nach 4 bis 12 Wochen beurteilt werden. Sollte eine objektive Verbesserung des Krankheitsbildes innerhalb von sechs Monaten nicht eintreten, so ist das Präparat abzusetzen.

Kinder

Da kleine Kinder besonders empfindlich auf die giftigen Wirkungen von 4-Aminochinolin wie Hydroxychloroquin(hcqs) reagieren, müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dieses Arzneimittel immer für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP), Stevens-JohnsonSyndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN). Patienten mit schwerwiegenden dermatologischen Reaktionen benötigen möglicherweise eine Einweisung in ein Krankenhaus, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich und tödlich verlaufen können. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine schwere Hautreaktion hindeuten, muss Hydroxychloroquin unverzüglich abgesetzt und eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Hydroxychloroquin(hcqs) mit den folgenden Arzneistoffen besteht ein größeres Risiko von Nebenwirkungen:

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern/kardiale Arrhythmien verursachen können: Hydroxychloroquin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel

erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron), trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und einige Antiinfektiva (antibakterielle Arzneimittel wie Fluorchinolone [z. B. Moxifloxacin] oder Makrolide [z. B. Azithromycin], antiretrovirale Arzneimittel [z. B. Saquinavir], Antimykotika [z. B. Fluconazol], Antiparasitika [z. B. Pentamidin]), da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9). Halofantrin sollte nicht gleichzeitig mit Hydroxychloroquin angewendet werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Hydroxychloroquin

Antazida und Kaolin: Die gleichzeitige Einnahme von magnesiumhaltigen Antazida oder Kaolin kann zu einer Verminderung der Chloroquin-Resorption führen. Gemäß Extrapolation sollte daher die Einnahme von Hydroxychloroquin in einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Stunden zu Antazida oder Kaolin erfolgen.

Cytochrom-P450-(CYP-)Inhibitoren oder -Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin, einem schwachen/moderaten Inhibitor mehrerer CYP-Proteine einschließlich CYP2C8 und CYP3A4, führte zu einer 2-fachen Erhöhung der Chloroquin-Exposition. Gemäß Extrapolation könnte aufgrund der Ähnlichkeiten von Hydroxychloroquin und Chloroquin hinsichtlich Struktur und metabolischer Eliminationswege eine ähnliche Wechselwirkung für Hydroxychloroquin beobachtet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder moderaten CYP2C8- oder CYP3A4-Inhibitoren (wie Gemfibrozil, Clopidogrel, Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Grapefruitsaft) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen).

Es wurde eine mangelnde Wirksamkeit von Hydroxychloroquin berichtet, wenn Rifampicin, ein starker CYP2C8- und CYP3A4-Induktor, gleichzeitig angewendet wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung der Wirksamkeit).

Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel

P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrate: Das inhibitorische Potenzial von Hydroxychloroquin gegenüber Pgp-Substraten wurde nicht untersucht. In-vitro-Beobachtungen zeigen, dass alle anderen getesteten Aminochinoline P-gp hemmen. Daher besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin die Möglichkeit einer erhöhten Konzentration von P-gp-Substraten.

Erhöhte Ciclosporin-Plasmaspiegel wurden berichtet, wenn Ciclosporin und Hydroxychloroquin zusammen angewendet wurden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und Hydroxychloroquin wurden erhöhte Digoxin-Serumspiegel berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Substraten mit einem schmalen therapeutischen Index (wie Digoxin, Ciclosporin, Dabigatran) ist Vorsicht geboten (gegebenenfalls z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

CYP2D6-Substrate: Bei Patienten, die Hydroxychloroquin und eine Einzeldosis Metoprolol, eine Substanz zum Testen des Einflusses auf CYP2D6, erhielten, wurden die C_{max}- und AUC-Werte von Metoprolol um das 1,7-Fache erhöht. Dies deutet darauf hin, dass Hydroxychloroquin ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Substraten mit einem schmalen therapeutischen Index (wie Flecainid, Propafenon) ist Vorsicht geboten (gegebenenfalls z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

Weitere Wechselwirkungen

Wegen der Möglichkeit einer erhöhten Nebenwirkungsrate sollte während der Hydroxychloroquin(hcqs)-Therapie möglichst auf andere sogenannte Basistherapeutika verzichtet werden.

Phenylbutazon -

Mit der zusätzlichen Gabe von Phenylbutazon erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer exfoliativen Dermatitis.

Hydroxychloroquin(hcqs) darf nicht zusammen mit lebertoxischen Stoffen (Vorsicht auch bei Alkohol in größeren Mengen) oder MAO-Hemmern eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntermaßen toxischer Wirkung auf die Retina (z. B. Tamoxifen) und Hydroxychloroquin wird nicht empfohlen.

Probenecid und Indometacin - Eine Kombination mit Probenecid und Indometacin erhöht das Risiko der Sensibilisierung und der Retinopathie.

Kortikosteroidderivaten - Durch gleichzeitige Gabe von Kortikosteroidderivaten können Myopathien oder Kardiomyopathien verstärkt werden.

Aminoglykosiden - Eine Kombination mit Aminoglykosiden kann zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade führen.

Pyrimethamin/Sulfadoxin - Eine Kombination mit Pyrimethamin/Sulfadoxin erhöht deutlich das Risiko von Hautreaktionen.

Ciclosporin - Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydroxychloroquin kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin erhöht werden.

Antimalariamittel - Hydroxychloroquin kann die Krampfschwelle erniedrigen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Antimalariamittel, wie z. B. Mefloquin oder anderer Arzneimittel (z. B. Bupropion), welche die Krampfschwelle herabsetzen können, kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen. Außerdem kann die Wirkung antiepileptischer Arzneimittel vermindert werden.

Folsäureantagonisten (Methotrexat) werden in ihrer Wirkung durch Hydroxychloroquin(hcqs) verstärkt.

Digoxin - Eine Komedikation mit Digoxin kann zu einem erhöhten Digoxin-Plasmaspiegel führen und so eine Glykosidintoxikation ermöglichen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist daher der Plasmaspiegel von Digoxin eng zu überwachen.

Antidiabetika - Da Hydroxychloroquin die Wirkung einer blutzuckersenkenden Therapie verstärken kann, ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion von Insulin oder anderen Antidiabetika erforderlich.

Ampicillin - Die Resorption von Ampicillin kann durch eine gleichzeitige Gabe von Hydroxychloroquin(hcqs) vermindert werden.

Neostigmin oder Pyridostigmin - Bei gleichzeitiger Gabe von Neostigmin oder Pyridostigmin kann deren Wirkung abgeschwächt werden.

Cimetidin kann die Ausscheidung von Hydroxychloroquin(hcqs) verzögern.

Agalsidase - Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin und Agalsidase besteht theoretisch das Risiko einer verminderten intrazellulären Alpha-Galaktosidase-Aktivität.

Folgende Wechselwirkungen wurden unter der Therapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat beobachtet und sind daher auch bei Hydroxychloroquin(hcqs) nicht auszuschließen:
Nach Metronidazol wurde eine akute dystone Reaktion beobachtet.

Penicillamin kann das Risiko schwerer hämatologischer und/oder renaler Nebenwirkungen sowie Hautreaktionen erhöhen.

Praziquantel - In einer Einzeldosenstudie zur Untersuchung von Wechselwirkungen wurde eine Reduktion der Praziquantel-Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Chloroquin gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob ein ähnlicher Effekt bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin und Praziquantel auftritt. Aufgrund der strukturellen und pharmakokinetischen Ähnlichkeiten zwischen Chloroquin und Hydroxychloroquin kann jedoch eine ähnliche Wirkung von Hydroxychloroquin erwartet werden.

Bei der Tollwutimpfung mit HDC-Impfstoff kann die Antikörperbildung vermindert werden (die intramuskuläre Gabe bei der Tollwutprophylaxe wird empfohlen). Ein Einfluss auf Routineimpfungen (Tetanus, Diphtherie, Masern, Poliomyelitis, Typhus und Tuberkulose) wurde nicht beobachtet

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption

Bei allen Indikationen ist für die Dauer der Therapie und mindestens drei Monate nach Beendigung ein wirksamer Konzeptionsschutz einzuhalten.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Hydroxychloroquin in der schwangerschaftsfliegen nur wenige Daten vor. Epidemiologische Studien (vorwiegend bei der Indikation Lupus erythematoses) haben kein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen oder für einen negativen Ausgang der Schwangerschaft gezeigt.

Das mit Hydroxychloroquin strukturell verwandte Chloroquin zeigte bei hoher maternaler Exposition eine Reproduktionstoxizität bei Tieren und in einigen präklinischen Testsystemen ein potenziell genotoxisches Risiko (siehe 5.3).

Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses:

Im Falle der Anwendung ist vor Beginn der Therapie mit Hydroxychloroquin eine Schwangerschaft auszuschließen. Hydroxychloroquinsulfat 200mg ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Hydroxychloroquin wird zu ca. 2–4 % in die Muttermilch ausgeschieden. Bisher sind jedoch keine Schädigungen des Säuglings bekannt geworden.

Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis), systemischer Lupus erythematoses:

Aufgrund der langen Halbwertszeit und der hohen täglichen Dosen von Hydroxychloroquin muss mit einer Akkumulation beim Säugling gerechnet werden.

Hydroxychloroquinsulfat 200 darf in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Chloroquin, eine strukturell mit Hydroxychloroquin verwandte Substanz, negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrheitszustände, Sehstörungen) das

Reaktionsvermögen und die Sehleistung so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden, wo zutreffend, nach der folgenden CIOMS-Häufigkeitsklassifikation eingestuft:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmen
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Verschwommensehen durch Störung der Akkommodation, dosisabhängig und reversibel.
	Gelegentlich	Retinopathien mit veränderter Pigmentation und Skotomen. Die Frühform scheint nach Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel zu sein. Bei fortgeschrittener Retinopathie besteht ein Risiko für eine Progredienz, auch nach Therapieabbruch. Patienten mit Retinaveränderungen können anfangs symptomlos sein oder können partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. -abschwächungen vom parazentralen bzw. perizentralen Ringtyp zeigen, die auch temporal auftreten können, sowie ein beeinträchtigtes Farbsehen. Korneale Veränderungen, einschließlich Ödemen und Hornhauttrübungen. Sie sind entweder symptomlos oder können zu Störungen wie Lichthöfen (Halos), Verschwommensehen oder Lichtscheu führen. Sie können vorübergehend sein oder sind nach Absetzen von Hydroxychloroquin(hcqs) reversibel. Besonders bei einer Langzeitbehandlung kann es zu irreversiblen Retinopathien mit Beeinträchtigung des Farbsehens als frühestem Symptom kommen, später können Pigmentationen, Gesichtsfeldausfälle, Flimmerskotome und Sehkraftverluste hinzutreten. Die Inzidenz der durch Hydroxychloroquin(hcqs) verursachten Retinopathien ist jedoch von der Tagesdosis abhängig. Beim strengen Einhalten der Tagesdosis (6,5 mg/kg Körpergewicht oder weniger bei einer Dauertherapie und normaler Nierenfunktion) sind nur noch selten Netzhautveränderungen beobachtet worden.
	Nicht bekannt	Makulopathien und Makuladegenerationen wurden berichtet und können irreversibel sein.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Pigmentierungsstörungen an Haut, Schleimhäuten und Haaren (dunkle Verfärbung der lichtexponierten Haut, Verfärbung der Mundschleimhaut, Ausbleichen oder Ergrauen der Haare) oder Haarausfall können auftreten, die

		sich nach Beendigung der Behandlung meist rasch zurückbilden.
	Nicht bekannt	blasige Hautausschläge einschließlich Erythema multiforme, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom SJS, toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Photosensibilisierung, exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP). Eine akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP). Diese muss von der Psoriasis unterschieden werden, wenngleich Hydroxychloroquin auch Psoriasis-Eruptionen auslösen kann. Sie kann in zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen des Arzneimittels im Allgemeinen günstig. Weiterhin kann es selten auch zu einer Exazerbation einer Porphyria cutanea tarda mit Porphyrinurie oder Exazerbation einer Psoriasis kommen.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
	Häufig	Blähungen, Diarrhöen mit Gewichtsverlust, Erbrechen. Diese Symptome verschwinden gewöhnlich gleich nach einer Dosisreduktion oder nach dem Absetzen von Hydroxychloroquin(hcqs).
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Benommenheit/Schwindel
	Nicht bekannt	epileptische Anfälle, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Akathisie, Tremor.
<i>Herzerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Verlängerung des QT-Intervalls, was zu Arrhythmien führen kann (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Kardiomyopathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Unter Hydroxychloroquin(hcqs) kann es zu EKG-Veränderungen (wie Depression der T-Welle im EKG) kommen. Bei Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) sowie bei biventrikulärer Hypertrophie besteht Verdacht auf eine chronische Toxizität. Die Symptome können sich nach Absetzen von Hydroxychloroquin(hcqs) zurückbilden. Herz-Kreislauf-Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall) wurden unter der Therapie mit der verwandten Substanz Chloroquinphosphat beobachtet und sind aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit auch bei Hydroxychloroquin(hcqs) nicht auszuschließen.
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Sensomotorische Störungen
	Nicht bekannt	Myopathien der Skelettmuskulatur oder Neuromyopathien, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führen. Diese Myopathien können sich nach Absetzen von

		Hydroxychloroquin(hcqs) zurückbilden, manchmal jedoch erst nach vielen Monaten. Dämpfung der Sehnenreflexe, gestörte Nervenleitung.
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Nicht bekannt	Knochenmarkdepression, Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie sowie aplastische Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie Sehr selten wurden unter der Therapie mit Chloroquinphosphat eine erworbene Methämoglobinämie sowie eine Eosinophilie, auch mit eosinophilen Infiltraten im Gewebe (hauptsächlich der Lunge), beobachtet. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen auch bei Hydroxychloroquin(hcqs) nicht auszuschließen.
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Auslösung oder Verstärkung eines Leberschadens (veränderte Leberenzym- und Bilirubinwerte).
	Nicht bekannt	Fulminantes Leberversagen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Unter Hydroxychloroquin(hcqs) kann es zur Exazerbation einer Porphyrie kommen.
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Gelegentlich	Vertigo, Tinnitus
	Nicht bekannt	Taubheit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Affektlabilität
	Gelegentlich	Schläfrigkeit, Unruhe, Verwirrheitszustände oder Parästhesien.
	Nicht bekannt	Ausbruch von Psychosen. Es trat auch suizidales Verhalten auf. Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Manie und Schlafstörungen.
<i><u>Nieren- und Harnwegserkrankungen</u></i>	Sehr selten	Phospholipidosis mimicking Fabry disease Unter Langzeittherapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat kann sehr selten eine reversible Phospholipidose (gesteigerte Akkumulation intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Nierenphospholipidose auftreten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten einer derartigen Nebenwirkung auch bei Hydroxychloroquin(hcqs) nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de .

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Symptome einer Überdosierung mit Hydroxychloroquin im Prodromalstadium sind Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krämpfe, Hypokaliämie, Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen des Herzens (einschließlich QT-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, verbreiteter QRS-Komplex, Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, AV-Block) und Herz-Kreislaufversagen. Es kann sich ein Blutdruckabfall entwickeln sowie ein Schockzustand mit Bewusstlosigkeit und Krämpfen. Atem- und Herzstillstand können plötzlich auftreten und tödlich verlaufen. Da diese Wirkungen schon kurz nach einer Überdosierung auftreten können, ist unverzügliche ärztliche Versorgung erforderlich.

Eine schwere Überdosierung mit 2 bis 5 g beim Erwachsenen kann infolge einer lähmenden Wirkung auf das Herz, den Kreislauf und die Atmung in 1 bis 3 Stunden zum Tode führen. Eine Überdosierung mit 4-Aminochinolinen ist bei Kindern besonders gefährlich, da bereits kleine Mengen wie 1 bis 2 g einen tödlichen Effekt haben können.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Der Magen sollte sofort durch provoziertes Erbrechen oder eine Magenspülung entleert werden. Liegt die Überdosierung weniger als 30 Minuten zurück, so kann mit der Magensonde zugeführte Aktivkohle (mindestens das 5-Fache der Überdosis) nach Magenspülung eine weitere Resorption vermindern. Soweit erforderlich, ist eine Atem- und Kreislaufunterstützung (Adrenalin) sicherzustellen.

Die Krämpfe sind durch Benzodiazepine (Diazepam), Phenobarbital, notfalls durch periphere Muskelrelaxanzien bei künstlicher Beatmung zu unterdrücken. Parenteral verabreichtes Diazepam kann die chloroquinbedingte Kardiotoxizität vermindern.

Eine Hämodialyse ist zur Behandlung nicht geeignet. Eventuell muss eine ausgeprägte Hypokaliämie ausgeglichen werden.

Ist die akute Phase abgeklungen und bleibt der Patient symptomfrei, ist für mindestens 6 Stunden eine strenge Überwachung notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel, Aminoquinoline
ATC-Code: P01BA02

Wirkmechanismus

Hydroxychloroquin kann bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis bis zu einer Remission modifizieren. Hydroxychloroquin zeigt in den meisten tierexperimentellen Entzündungsmodellen keine Wirkung.

Die antirheumatische Wirkung könnte über eine immunsuppressive Wirkung, z. B. durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktion, zustande kommen.

Außerdem ist die Wirkung beim systemischen Lupus erythematoses belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für die Malariaprophylaxe sind Plasmaspiegel oberhalb von 9,6 µg/l (30 nmol/l), d. h. etwa 12,8 bis 32 µg/l, erforderlich. Für die Malariatherapie werden Plasmaspiegel von 96 bis 192 µg/l benötigt.

Resorption

Maximale Plasma- oder Blutkonzentrationen werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 79 % (Standardabweichung 12 %).

Verteilung

Hydroxychloroquin besitzt aufgrund erheblicher Anreicherung in Geweben ein großes Verteilungsvolumen (5.500 l bei Bestimmung auf Basis der Blutkonzentration, 44.000 l bei Bestimmung auf Basis der Plasmakonzentration). Es wurde gezeigt, dass es mit einem Blut-zu-Plasma-Verhältnis von 7,2 in Blutzellen akkumuliert. Hydroxychloroquin ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden.

In Herz, Lunge, Nieren und Leber wird mehr als das 10-Fache, in parenchymatösen Zellen das 100- bis 500-Fache, in pigmentierten Zellen bis zum 1.000-Fachen der Plasmakonzentration gefunden.

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich zu N-Desethylhydroxychloroquin und, wie Chloroquin, zu zwei weiteren Metaboliten, Desethylchloroquin und Bidesethylchloroquin, abgebaut. Von Chloroquin kann abgeleitet werden, dass Hydroxychloroquin in vitro durch dieselben CYP-Proteine wie Chloroquin metabolisiert werden könnte, d. h. durch CYP2C8 und CYP3A4 sowie zu einem geringeren Anteil durch CYP2D6.

Nach chronischer, wiederholter oraler Anwendung von 200 mg oder 400 mg Hydroxychloroquinsulfat einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis lagen die durchschnittlichen Steady-State-Konzentrationen im Blut bei 450–490 ng/ml bzw. 870–970 ng/ml.

Voraussagen auf Basis pharmakokinetischer Einzeldosisstudien lassen darauf schließen, dass die Steady-State-Konzentrationen im Blut innerhalb von 4 Monaten Behandlungszeit erreicht werden.

Elimination

Die Ausscheidung aus den tiefen Kompartimenten erfolgt nur langsam. Die Ausscheidung aus den tiefen Kompartimenten erfolgt nur langsam. Hydroxychloroquin zeigt ein mehrphasiges Eliminationsprofil mit einer langen terminalen Halbwertszeit von 30 bis 50 Tagen. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über den Stuhl und nur zum kleineren Teil über die Nieren. Etwa 20–25 % der Hydroxychloroquin-Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen nur begrenzte präklinische Daten zu Hydroxychloroquin vor, daher werden aufgrund der Ähnlichkeit der Struktur und der pharmakologischen Eigenschaften der beiden Substanzen Daten zu Chloroquin in Betracht gezogen.

Genotoxizität

Es liegen nur begrenzt Daten zur Genotoxizität von Hydroxychloroquin vor.

In der Literatur wird Chloroquin als schwach genotoxische Substanz beschrieben, die Genmutationen und Chromosomen-/DNA-Strangbrüche hervorrufen kann. Als mögliche Mechanismen könnten DNA-Interkalation oder Induktion von oxidativem Stress in Frage kommen. In der Literatur werden sowohl positive als auch negative Ergebnisse für *In-vitro*-Mutationsassays in Bakterien (Ames-Test) und tierexperimentelle *In-vivo*-Studien bei Nagern (Schwesterchromatidaustausch und Chromosomenanomalien an Knochenmarkszellen von Mäusen sowie DNA-Strangbrüche in multiplen Organen bei Ratten nach jeweils intraperitonealer Verabreichung) berichtet. Diese chromosomalen Effekte wurden bei oraler Verabreichung (d. h. bei der therapeutisch relevanten Anwendungsart) von Chloroquin im Tier nicht beobachtet.

Kanzerogenität

Es liegen keine Daten zur Kanzerogenität von Hydroxychloroquin vor.

In einer Zweijahresstudie mit Chloroquin an Ratten wurde kein Anstieg an neoplastischen oder proliferativen Veränderungen beobachtet. Es wurde keine Studien in Mäusen durchgeführt. In subchronischen Toxizitätsstudien wurden keine proliferativen Veränderungen festgestellt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es liegen nur sehr begrenzte reproduktionstoxikologische Untersuchungen zu Hydroxychloroquin vor. Hydroxychloroquin passiert die Plazentaschranke. In Studien an Mäusen und Affen führte die Gabe von Chloroquin, ein strukturell mit Hydroxychloroquin verwandter Stoff, zum transplazentaren Transfer und Akkumulation in der Nebennierenrinde und Retina. In autoradiographischen Studien konnte gezeigt werden, dass Chloroquin bei Verabreichung zu Beginn oder am Ende der Gestation in Augen und Ohren akkumuliert. In Embryotoxizitätsstudien in Ratten war Chloroquin fetotoxisch (im etwa 60-fachen Abstand zur humantherapeutischen Dosis von 250 mg täglich, d. h. etwa 4 mg/kg/Tag) und führte zu Anophthalmie und Mikrophthalmie (im etwa 60-fachen Abstand zur humantherapeutischen Dosis).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Hydroxychloroquin auf die Fertilität vor.

In einer Studie in männlichen Ratten wurde nach oraler Verabreichung an 30 Tagen von 5 mg Chloroquin pro Tag eine Abnahme der Testosteronspiegel, des Gewichts der Testes, der Nebenhoden, der Samenblase und der Prostata gezeigt.

Die Fertilitätsrate wurde in einer weiteren Studie an Ratten nach 14 Tagen intraperitonealer Anwendung von 10 mg/kg pro Tag ebenfalls verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Polysorbat 80

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 6000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC-Blisterpackung, Packungen zu 30, 60 oder 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axcount Generika GmbH
Max-Planck-Straße 36 d
61381 Friedrichsdorf
Tel.: 06172-17940-00
Fax: 06172-17940-40

8. ZULASSUNGSNUMMER

99584.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig