

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Hydroxychloroquin Heumann 200 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 200 mg Hydroxychloroquinsulfat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „200“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 9,5 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- symptomatische Behandlung der rheumatoiden Arthritis
- systemischer und diskoider Lupus erythematoses
- Malariaprophylaxe und Therapie von unkomplizierter Malaria verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae*

Kinder (≥ 6 Jahre und ≥ 35 kg)

- systemischer und diskoider Lupus erythematoses
- Malariaprophylaxe und Therapie von unkomplizierter Malaria verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae*

Chloroquin-resistente *P. falciparum* und zunehmend auch Chloroquin-resistente *P. vivax* sind in vielen Gebieten anzutreffen, wodurch der Nutzen von Hydroxychloroquin in diesen Gebieten begrenzt ist. Zum Vorkommen von Resistenzen gegenüber Antimalariamitteln sind offizielle Leitlinien und ortsspezifische Informationen zu berücksichtigen (z. B. Leitlinien der WHO und des Gesundheitswesens).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Alle Dosisempfehlungen beziehen sich auf die Menge an Hydroxychloroquinsulfat und nicht auf die Menge an Hydroxychloroquinbase. Die Dosierung sollte nach dem Körpergewicht gewählt werden, wobei bei Übergewichtigen nicht das tatsächliche, sondern das ideale Gewicht zugrunde gelegt werden

soll. Eine auf dem tatsächlichen Gewicht beruhende Dosis könnte bei Übergewichtigen zu einer Überdosierung führen.

Rheumatoide Arthritis

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung, und es dauert mehrere Wochen, bis sich ein therapeutischer Effekt bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen einstellt. Leichte Nebenwirkungen hingegen können schon relativ früh auftreten. Sollte nach 6 Monaten keine Besserung eingetreten sein, ist die Behandlung zu beenden.

Erwachsene

Die Anfangsdosis liegt bei 400 mg täglich.

Die Behandlung sollte 6 bis 8 Wochen fortgesetzt werden, bevor ihre Wirksamkeit beurteilt wird. In diesem Zeitraum kann Hydroxychloroquin mit Prostaglandin-Synthetase-Hemmern (z. B. Acetylsalicylsäure oder Indometacin) kombiniert werden. Eine Kombinationstherapie mit Gold oder Phenylbutazon wird nicht empfohlen.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn innerhalb von 6 Monaten keine Besserung eintritt. Bei gutem Ansprechen kann die tägliche Dosis nach 3 Monaten auf eine Erhaltungsdosis von 200 mg täglich reduziert werden und später möglicherweise auf 200 mg jeden 2. Tag.

Systemischer und diskoider Lupus erythematodes

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung, und es dauert mehrere Wochen, bis sich ein therapeutischer Effekt bei der Behandlung des systemischen Lupus Erythematodes einstellt. Leichte Nebenwirkungen hingegen können schon relativ früh auftreten. Sollte nach 6 Monaten keine Besserung eingetreten sein, ist die Behandlung zu beenden.

Erwachsene

Anfangsdosis: 400 mg bis 600 mg Hydroxychloroquinsulfat täglich (für einige Wochen, falls erforderlich).
Erhaltungsdosis: 200 mg bis 400 mg Hydroxychloroquinsulfat täglich.

Kinder und Jugendliche

5 – 6,5 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm, bezogen auf das ideale Körpergewicht, oder 400 mg Hydroxychloroquinsulfat täglich (in jedem Fall die geringere Dosis). Für die Erhaltungstherapie sollte grundsätzlich die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um die Toxizität auf ein Mindestmaß zu beschränken. Eine Dosis von 6,5 mg/kg/Tag, bezogen auf das Körpergewicht (bzw. das Idealgewicht bei Übergewicht), und von 400 mg/Tag sollte nicht überschritten werden.

Hydroxychloroquin Heumann 200 mg Filmtabletten sind nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Malariaprophylaxe

Erwachsene

400 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Woche, Dosisaufnahme einmal pro Woche, immer am gleichen Wochentag.

Kinder und Jugendliche

Die wöchentliche vorbeugende Dosis liegt bei 6,5 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht auf Grundlage des idealen Körpergewichts, Dosisaufnahme einmal pro Woche, stets am gleichen Wochentag. Sie darf jedoch nicht die für Erwachsene festgelegte Höchstdosis überschreiten, unabhängig vom tatsächlichen Körpergewicht.

Hydroxychloroquin Heumann 200 mg Filmtabletten sind nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Die vorbeugende Behandlung soll eine Woche vor Reiseantritt begonnen und bis mindestens 4 bis 8 Wochen nach Verlassen des Malariagebietes fortgesetzt werden.

Malariatherapie bei unkomplizierter Malaria

Erwachsene

Initialdosis von 800 mg Hydroxychloroquinsulfat, nach 6 bis 8 Stunden 400 mg Hydroxychloroquinsulfat und dann täglich 400 mg Hydroxychloroquinsulfat an den folgenden 2 Tagen, bzw. 3 Tagen bei Personen mit einem Körpergewicht über 60 kg.

Bei der Verschreibung einer Behandlung sollten offizielle Leitlinien und ortsspezifische Informationen ausgehändigt werden. Das Auftreten einer Resistenz gegenüber Antimalariamitteln ist zu beachten. (Beispiele hierzu in Leitlinien der WHO und des Gesundheitswesens).

Die Behandlung einer Infektion mit *P. vivax* und/oder *ovale* muss mit einem 8-Aminochinolin (z. B. Primaquingphosphat) abgeschlossen werden, um die exoerythrozytäre Phase im Plasmodium-Lebenszyklus zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

13 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm bei Kindern entsprechen 800 mg Hydroxychloroquinsulfat bei Erwachsenen, und 6,5 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm bei Kindern sind vergleichbar mit 400 mg Hydroxychloroquinsulfat bei Erwachsenen.

Hydroxychloroquin Heumann 200 mg Filmtabletten sind nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Gesamtdosis von maximal 2 g Hydroxychloroquinsulfat wird, verteilt über 3 Tage, wie folgt eingenommen:

- 1. Dosis: 13 mg/kg KG (maximal 800 mg pro Einzeldosis)
- 2. Dosis: 6,5 mg/kg KG (maximal 400 mg), 6 Stunden nach der 1. Dosis
- 3. Dosis: 6,5 mg/kg KG (maximal 400 mg) 18 Stunden nach der 2. Dosis
- 4. Dosis: 6,5 mg/kg KG (maximal 400 mg) 24 Stunden nach der 3. Dosis

Die Behandlung einer Infektion mit *P. vivax* und/oder *ovale* muss mit einem 8-Aminochinolin (z. B. Primaquingphosphat) abgeschlossen werden, um die exoerythrozytäre Phase im Plasmodium-Lebenszyklus zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hydroxychloroquin Heumann sollte nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren (≥ 35 kg) sollten nicht länger als 6 Monate mit Hydroxychloroquin behandelt werden. Eine Langzeitanwendung zur Malariaprophylaxe sollte bei Kindern vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 4-Aminochinoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Psoriasis

- Myasthenia gravis
- vorbestehende Makulopathie
- Gesichtsfeldveränderungen jeglicher Genese
- neurogene Hörschädigung
- Retinitis pigmentosa, Retinopathie
- Erkrankung des hämatopoetischen Systems
- in der Stillzeit
- Patienten im Alter von unter 6 Jahren (mit einem niedrigeren Körpergewicht als 35 kg)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Heumann sollte den Patienten angeraten werden, sich vor direkter Sonneneinstrahlung zu schützen.

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akutem generalisiertem pustulösen Exanthem (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch 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.

Hepatotoxizität

Schwere Fälle von arzneimittelbedingten Leberschädigungen („drug-induced liver injury“, DILI), einschließlich hepatozelluläre und cholestatische Leberschädigung, akute Hepatitis, gemischte hepatozelluläre/cholestatische Leberschädigung und fulminantes Leberversagen (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang), sind unter der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet worden.

Risikofaktoren können darstellen: vorbestehende Lebererkrankung oder prädisponierende Faktoren wie Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Mangel oder begleitende hepatotoxische Medikamente.

Patienten, die Symptome einer Leberschädigung zeigen, sollten unverzüglich klinisch untersucht und es sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der behandelnde Arzt sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen abwägen.

Hepatitis B-Reaktivierung

Reaktivierung des Hepatitis B-Virus wurde bei Patienten beschrieben, die mit einer Kombination von Hydroxychloroquin und anderen Immunsuppressiva behandelt wurden.

Retinopathie

Vor Therapiebeginn sollten sorgfältige Untersuchungen im Rahmen der Ophthalmoskopie und Funduskopie auf Sehschärfe, Gesichtsfeld, Farbsehen und Retinaveränderungen (z. B. Skotome, Nachtblindheit) oder andere Retinaveränderungen durchgeführt werden; die Untersuchungen sollten alle 3 Monate wiederholt werden.

Kinder sollten grundsätzlich von einem Ophthalmologen untersucht werden.

Ebenso sollten sich Patienten mit einer Sehschärfe unter 0,8 und Patienten, die älter als 65 Jahre sind, vor Behandlungsbeginn einem Ophthalmologen vorstellen.

Bei Auftreten von visuellen Veränderungen ist die Behandlung mit Hydroxychloroquin Heumann abzubrechen und im Anschluss alle 3 – 6 Monate eine Augenuntersuchung durchzuführen.

Die Netzhauttoxizität ist weitgehend dosisabhängig. Das Risiko von Netzhautschädigungen ist als gering einzuschätzen bei Tagesdosen bis zu 6,5 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht. Bei Überschreitung der empfohlenen Tagesdosis erhöht sich das Risiko für Netzhauttoxizität deutlich.

Die Häufigkeit der Verlaufskontrollen muss in den folgenden Fällen individuell angehoben und angepasst werden:

- Dosis von mehr als 6,5 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm fettfreie Körpermasse. Wird bei übergewichtigen Patienten zur Berechnung der Dosis das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt, kann dies zu einer Überdosierung führen.
- Niereninsuffizienz
- kumulative Dosis beträgt mehr als 200 g Hydroxychloroquinsulfat
- ältere Patienten
- eingeschränkte Sehschärfe

Im Fall einer Retinopathie oder bei Anzeichen einer Gesichtsfeldverzerrung (Sehschärfe, Farbwahrnehmung, etc.) ist die Behandlung mit Hydroxychloroquin Heumann sofort abzubrechen. Der Patient muss sorgfältig überwacht werden.

Retinaveränderungen und Sehstörungen können sich auch nach Absetzen der Behandlung weiter verschlechtern (siehe Abschnitt 4.8).

Bei länger andauernder Behandlung ist die Tagesdosis so gering wie möglich zu halten, mit einer Gesamterhaltungsdosis von maximal 400 mg Hydroxychloroquinsulfat/Tag/Jahr, was 6 mg Hydroxychloroquinsulfat pro Kilogramm entspricht.

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

Hypoglykämie

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin sind bei Patienten mit oder ohne antidiabetische Begleitmedikation schwere Hypoglykämien einschließlich Fälle 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 QTc-Intervalls

Bei manchen Patienten kann Hydroxychloroquin zur Verlängerung des QTc-Intervalls führen.

Hydroxychloroquin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom oder einer erworbenen Verlängerung des QT-Intervalls in der Vorgeschichte und/oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, die zur Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie:

- Herzerkrankungen z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
- proarrhythmischen Effekten z. B. Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute [bpm])
- ventrikulären Arrhythmien in der Vorgeschichte
- unbehandelter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie
- die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, weil dadurch das Risiko von ventrikulären Arrhythmien erhöht werden kann, zum Teil mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.5)

Der Schweregrad der QT-Verlängerung kann mit steigender Konzentration dieses Arzneimittels zunehmen. Deshalb sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Wenn während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Anzeichen von Herzrhythmusstörungen auftreten, ist Hydroxychloroquin abzusetzen und ein EKG durchzuführen.

Chronische Kardiotoxizität

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurde über Kardiomyopathien berichtet, die zu Herzinsuffizienz führen können, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Die klinische Überwachung im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Kardiomyopathie wird empfohlen und die Behandlung mit Hydroxychloroquin abgebrochen werden. Bei Auftreten von Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) und biventrikulärer Hypertrophie sollte eine chronische Toxizität in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittelbedingte Phospholipidose

Fälle einer Hydroxychloroquin-bedingten Phospholipidose wurden während der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine arzneimittelbedingte Phospholipidose kann in verschiedenen Organsystemen wie Herz, Nieren oder Muskeln auftreten. Es wird empfohlen, bezüglich einer Toxizität zu überwachen. Hydroxychloroquin ist abzusetzen, wenn eine kardiale, renale oder muskuläre Toxizität in Zusammenhang mit einer arzneimittelbedingten Phospholipidose vermutet oder durch Gewebebiopsie nachgewiesen wird.

Suizidverhalten und psychiatrische Erkrankungen

Suizidverhalten und psychiatrische Erkrankungen wurden bei einigen mit Hydroxychloroquin behandelten Patienten 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.

Kontrollen der Langzeittherapie

Die Behandlungsdauer sollte drei Jahre nicht überschreiten, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt das Risiko.

Bei Langzeittherapie sollte bei den Patienten regelmäßig ein Bluttest (komplettes Blutbild) durchgeführt werden. Ein Kontrollintervall von zwei Monaten wird empfohlen. Die Abstände sind auf Basis der Kontrolluntersuchungen an den Patienten anzupassen. Beim Auftreten von Laborveränderungen sollte die Therapie mit Hydroxychloroquin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Langzeittherapie sollten die Patienten regelmäßig auf die Funktion der Skelettmuskulatur und der Sehnenreflexe untersucht werden. Bei Schwächen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

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

Obgleich das Risiko einer Knochenmarkdepression gering ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes empfohlen. Bei Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit Hydroxychloroquin abgebrochen werden.

Patienten mit Epilepsie sollten regelmäßig überwacht werden.

Werden während der Behandlung von Arzneimitteln Organe angegriffen, kann eine Dosisverminderung erforderlich sein. Für diese Dosisverminderung kann keine feste Richtlinie bereitgestellt werden.

Außerdem ist Vorsicht geboten:

- bei gleichzeitiger potentiell nephro- oder hepatotoxischer Therapie
- bei Patienten mit gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Erkrankungen
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Chinin

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Porphyrie (die durch Hydroxychloroquin verschlimmert werden kann) oder Psoriasis haben ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen.

Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion geboten. Gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Malaria

Hydroxychloroquin wirkt nicht gegen Chloroquin-resistente Stämme von *P. falciparum* und *P. vivax*. Es wirkt auch nicht gegen exoerythrozytäre Formen von *P. vivax* und *P. ovale*.

Zur Vermeidung von Rezidiven sowie in Anbetracht der Aktivität gegen präerythrozytäre Leberstadien (Hypnozoiten) muss Hydroxychloroquin bei der Behandlung von Infektionen mit *P. ovale* und/oder *P. vivax* mit Primaquiphosphat kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel-induzierte Dermatitis

Hydroxychloroquin Heumann sollte wegen des Risikos einer arzneimittelinduzierten Dermatitis nicht mit Präparaten, die Goldsalze oder Phenylbutazon enthalten, kombiniert werden.

Kinder und Jugendliche

Da Kleinkinder besonders empfindlich auf die giftigen Wirkungen von 4-Aminochinolinen reagieren, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, Hydroxychloroquin Heumann für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern/kardiale Arrhythmien verursachen können

Aufgrund des erhöhten Risikos von ventrikulären Arrhythmien sollte Hydroxychloroquin, bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, welche Arzneimittel einnehmen bzw. erhalten, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und einige Antiinfektiva (antibakterielle Arzneimittel wie Fluorchinolone [z. B. Moxifloxacin], Antimykotika [z. B. Fluconazol], Antiparasitika [z. B. Pentamidin]), da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9).

Halofantrin sollte nicht zusammen mit Hydroxychloroquin gegeben werden.

Makrolidantibiotika

Chloroquin und Hydroxychloroquin sollten bei Patienten, die diese Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht angewendet werden aufgrund des Potentials, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich QT-Verlängerung, kardialer Arrhythmien und Torsade de pointes) auszulösen und das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität zu erhöhen.

Hydroxychloroquin kann die Wirkung einer antidiabetischen Therapie verstärken, daher kann eine Dosisreduktion von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 „Hypoglykämie“ und Abschnitt 4.8).

Tollwutimpfung

Chloroquin kann die Antikörperbildung bei der Tollwutimpfung mindern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Chloroquin wird die intrakutane Verabreichung des Tollwutimpfstoffs nicht empfohlen. Das Ansprechen nach intramuskulärer Gabe wird im Allgemeinen als ausreichend betrachtet.

Antiepileptika

Die Wirkung antiepileptischer Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit Hydroxychloroquin beeinträchtigt werden.

Hydroxychloroquin kann die Krampfschwelle herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin und anderen Antimalariamitteln, welche die Krampfschwelle herabsetzen können (z. B. Mefloquin), kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen.

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 2 Stunden erfolgen.

CYP-Inhibitoren oder -Induktoren

In vitro wird Hydroxychloroquin hauptsächlich durch CYP2C8, CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert, ohne dass ein einzelnes CYP maßgeblich beteiligt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin, einem pan-Inhibitor für CYPs, führte zu einer 2-fachen Erhöhung der Chloroquin-Exposition. Da keine *In-vivo*-Interaktionsstudien mit Hydroxychloroquin vorliegen, ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen) bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin oder starken CYP2C8- und/oder CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren (wie Gemfibrozil, Clopidogrel, Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Grapefruitsaft, Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin).

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- und/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-Substrate

Hydroxychloroquin inhibiert in hohen Konzentrationen P-gp *in vitro*. Daher besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin die Möglichkeit einer erhöhten Konzentration von P-gp-Substraten. 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, Dabigatran) ist Vorsicht geboten (gegebenenfalls z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

CYP2D6-Substrate

Hydroxychloroquin inhibiert CYP2D6 *in vitro*. 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).

CYP3A4-Substrate

Hydroxychloroquin inhibiert CYP3A4 *in vitro*. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Hydroxychloroquin wurde ein erhöhter Plasmaspiegel von Ciclosporin (ein CYP3A4- und P-gp-Substrat) festgestellt. Da keine *in-vivo*-Interaktionsstudien mit sensiblen CYP3A4-Substraten vorliegen, ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen), wenn CYP3A4-Substrate (wie Ciclosporin, Statine) gleichzeitig mit Hydroxychloroquin angewendet werden.

Praziquantel

In einer Einzeldosis-Wechselwirkungsstudie hat sich gezeigt, dass Chloroquin die Bioverfügbarkeit von Praziquantel reduziert. Ob dies auch auf eine gleichzeitige Behandlung mit Hydroxychloroquin und Praziquantel zutrifft, ist nicht bekannt. Aufgrund der strukturellen und pharmakokinetischen Ähnlichkeiten von Chloroquin und Hydroxychloroquin kann jedoch extrapoliert werden, dass Hydroxychloroquin eine ähnliche Wirkung zeigt.

Hepatotoxische Substanzen

Hydroxychloroquin sollte nicht zusammen mit hepatotoxischen Substanzen (dazu zählen auch große Mengen Alkohol) und Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) angewendet werden.

Weitere Wechselwirkungen

Agalsidase

Wird Hydroxychloroquin Heumann gleichzeitig mit Agalsidase angewendet, besteht das theoretische Risiko einer Hemmung der intrazellulären α -Galactosidase-Aktivität.

Basistherapeutika

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Heumann sollte auf sogenannte Basistherapeutika zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen verzichtet werden. Es könnte vermehrt zu Nebenwirkungen kommen.

Phenylbutazon

Die Wahrscheinlichkeit einer exfoliativen Dermatitis steigt, wenn während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Heumann zusätzlich Phenylbutazon angewendet wird.

Pyrimethamin/Sulfadoxin

Die Kombination von Hydroxychloroquin Heumann und Pyrimethamin/Sulfadoxin erhöht das Risiko von Hautreaktionen signifikant.

Probenecid/Indometacin

Die Kombination von Hydroxychloroquin Heumann und Probenecid oder Indometacin erhöht das Risiko einer Sensibilisierung und Retinopathie.

Corticosteroid-Derivate

Bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroid-Derivaten und Hydroxychloroquin Heumann können Myopathien oder Kardiomyopathien verstärkt werden.

Aminoglykoside

Die Kombination von Hydroxychloroquin und Aminoglykosiden kann zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade führen.

Bei gemeinsamer Anwendung von Hydroxychloroquin Heumann mit einem der folgenden Arzneimittel kann deren Wirkung beeinflusst werden:

- Folsäureantagonisten (Methotrexat) werden in ihrer Wirkung verstärkt.
- Die Resorption von Ampicillin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydroxychloroquin vermindert sein.
- Die Wirkung von Neostigmin oder Pyridostigmin kann bei gemeinsamer Gabe mit Hydroxychloroquin verringert sein.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden unter Therapie mit Chloroquinphosphat beobachtet. Da diese Substanz eine strukturelle Ähnlichkeit mit Hydroxychloroquin aufweist, sind diese Wechselwirkungen nicht auszuschließen:

- Nach Anwendung von Metronidazol wurde eine akute dystone Reaktion beobachtet.
- Penicillamin kann das Risiko von hämatologischen und/oder renalen Nebenwirkungen sowie von Hautreaktionen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten einer Populations-basierten Kohortenstudie, die 2045 Schwangerschaftsfälle mit Hydroxychloroquin-Exposition beschreibt, legen nahe, dass das relative Risiko (RR) kongenitaler Malformationen bei Schwangerschafts-Exposition gegenüber Hydroxychloroquin im ersten Trimester (n = 112 Ereignisse) leicht erhöht ist. Bei einer täglichen Dosis ≥ 400 mg betrug das RR 1,33 (95 % KI, 1,08 – 1,65). Bei einer täglichen Dosis < 400 mg betrug das RR 0,95 (95 % KI 0,60 – 1,50).

Tierexperimentelle Studien für das strukturell verwandte Chloroquin zeigten bei hoher maternalen Exposition eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen passiert Hydroxychloroquin die Plazenta, und Blutkonzentrationen beim Fetus sind ähnlich den maternalen Blutkonzentrationen.

Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematosus

Hydroxychloroquin Heumann sollte bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, es sei denn, die Einschätzung des behandelnden Arztes ergibt, dass der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. Falls während der Schwangerschaft eine Behandlung mit Hydroxychloroquin notwendig ist, sollte die niedrigste effektive Dosierung angewendet werden.

Im Falle einer längerfristigen Behandlung während der Schwangerschaft sollte die Sicherheit von Hydroxychloroquin, insbesondere hinsichtlich ophthalmologischer Nebenwirkungen, bei der Überwachung des Kindes berücksichtigt werden.

Malariaprophylaxe und -behandlung

Hydroxychloroquin kann während der Schwangerschaft zur Malariaphylaxe angewendet werden, da Malaria selbst eine Schädigung des Fetus verursachen kann.

Stillzeit

Hydroxychloroquin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden (weniger als 2 % der mütterlichen Dosis nach Korrektur des Körpergewichts). Aufgrund der langsamen Eliminationsrate und der möglichen Akkumulation einer toxischen Menge beim Säugling sollte eine Langzeitbehandlung mit Hydroxychloroquin während der Stillzeit sorgfältig abgewogen werden. Es ist bekannt, dass Säuglinge gegenüber den toxischen Wirkungen von 4-Aminochinolinen äußerst empfindlich sind.

Malariaphylaxe und -behandlung

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder auf die Behandlung mit Hydroxychloroquin Heumann verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Bei Anwendung als Malariaphylaxe reicht die in der Muttermilch enthaltene Menge nicht aus, um das Kind vor Malaria zu schützen.

Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes

Angeichts der langen Halbwertszeit und der hohen Tagesdosis von Hydroxychloroquin ist mit einer Anreicherung des Wirkstoffs im Körper zu rechnen.

Hydroxychloroquin Heumann soll bei Patientinnen, die unter rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematodes leiden, während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegt keine Information zu Auswirkungen von Hydroxychloroquinsulfat auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien mit dem verwandten Chloroquin wurde ein negativer Einfluss auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydroxychloroquin kann zu einer beeinträchtigten Akkommodation und verschwommenem Sehen führen. Zudem können Schwindelgefühle auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Hydroxychloroquin kann daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die meisten beobachteten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Sie treten überwiegend bei einer Plasmakonzentration von mehr als 250 µg/l auf.

Nebenwirkungen können spontan oder nach einer Dosisreduktion abklingen und lassen sich normalerweise mit Hilfe der empfohlenen Kontrolluntersuchungen verhindern. Die Nebenwirkungen

sind in der Regel reversibel, doch wurden auch irreversible Nebenwirkungen beobachtet (z. B. Taubheit, Gesichtsfeldausfälle).

Bei Patienten mit Psoriasis scheint das Risiko schwerer Hautreaktionen höher zu sein.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentli- ch	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Myelosuppres- sion, Blutbildverände- rungen wie Leukozytopeni- e, Agranulozytose , Thrombozytop- enie, Anämie und aplastische Anämie	Während der Behandlung mit Chloroquinpho- sphenat wurde eine erworbene Methämoglobi- nämie sowie eine Eosinophilie mit eosinophilen Infiltraten im Gewebe (hauptsächlich der Lunge) beobachtet. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten dieser Nebenwirkun- gen auch bei Hydroxychloro- quin nicht auszuschließen.	Granulozytose, Auslösen oder Exazerbation einer Porphyrie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems						Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Anorexie				Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Phospholipidose (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen		Affektlabili- tät	Nervosität, Insomnie, Parästhesi- e	Psychose		Suizidverhalten, Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit,

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentli ch	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
						Wahnvorstellungen, Manie und Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystem s		Kopfschm erzen	Schwindel, Verwirrtheit , Benommen heit	Krampfanfälle		Epileptische Anfälle, emotionale Störungen, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Akathisie oder Tremor (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrank ungen		Verschwo mmenes Sehen durch eine Störung der Akkommo dation ¹	Retinopat hie mit verstärkter Pigmentier ung im Zentrum der Makula und Sehstörun gen Patienten mit Retinaverä nderungen können anfangs symptomlo s sein oder können partielle Gesichtsfel d-ausfälle bzw. - abschwäch ungen vom parazentral en bzw. perizentral en Ringtyp zeigen, sowie ein be- einträchtigt es Farbenseh en. ²			Korneale Veränderungen, einschließlich Ödem und Hornhauttrübung ³ Irreversible Retinopathien während einer Langzeittherapie mit Beeinträchtigung des Farbsehens in frühen Stadien, Pigmentierung, Skotomen, Flimmerskotomen ⁴ Verlust des Sehvermögens in späteren Stadien ⁴ Es wurde über Fälle einer potentiell irreversiblen Makulopathie und Makuladegeneration berichtet.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentli- ch	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		Taubheit (irreversibel)	
Herzerkrankun- gen				Kardiomyopat- hie, die zu Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Abweichungen der T-Welle im EKG. Hypotonie Eine chronische Intoxikation sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich Erregungsleitungs- störungen (Schenkelblock/ AV-Block) (siehe Abschnitt 4.4) oder biventrikuläre Hypertrophien (siehe Abschnitt 4.4) entwickeln.⁵		QT-Verlängerung bei Patienten mit erhöhtem Risiko, welche zu Arrhythmien (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie) führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit , Bauchsch- merzen ⁶	Diarrhö einschließ- lich Gewichts- abnahme, Flatulenz, Erbrechen ⁶				

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentli- ch	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankun- gen			Abnorme Leberfunktio- nswerte, Auslösung oder Verstärkun- g einer Leberfunktio- nssstörung (Veränderu- ng der Leberenzym- e und Bilirubin- Werte)			Arzneimittel-induzierte Leberschädigung einschließlich hepatozelluläre und cholestatische Leberschädigung, akute Hepatitis, gemischte hepatozelluläre/chole- statische Leberschädigung und fulminantes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewe- bes		Hautauss- schlag, Pruritus (bei ca. 40 % der Patienten mit Lupus erythemat- odes)	Alopezie, Pigmentver- änderunge- n von Haut und Schleimhaut (Dunkelfärb- ung der Haut nach Exposition gegenüber Sonnenlicht), Verfärbung der Haare ⁷	Angioödem, bullöse Eruptionen, Urtikaria	Stevens- Johnson- Syndrom (SJS), exfoliative Dermatitis, Arzneimittlex- anthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme, Photosensibilit- ät, akute generalisierte exanthematös- e Pustulose (AGEP) (dies muss von einer Psoriasis unterschieden werden), häufig zusammen mit Fieber und Hyperleukozyt- ose ⁸	Hautreaktionen ähnlich dem Typ Lichen ruber planus, Auslösen einer Psoriasis-Eruption, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs)

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentli- ch	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen		Sensomot- orische Störunge- n				Myopathie, Neuromyopathie, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führt. ⁹ Verminderte Sehnenreflexe, Reizleitungsstörungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Unter Langzeittherap- ie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinpho- sphaat kann eine reversible Phospholipido- se (gesteigerte Akkumulation intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Nierenphosph- olipidose auftreten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten einer derartigen Nebenwirkung auch bei Hydroxychloro- quin nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkt- e Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt werden.	

¹ Dies ist dosisabhängig und reversibel.

- ² Es besteht das Risiko einer Progredienz, auch nach Therapieabbruch. Die Symptome können auch temporär auftreten.
- ³ Veränderungen können asymptomatisch verlaufen oder aber Sehstörungen verursachen wie Gesichtsfeldeinschränkung, verschwommenes Sehen oder Photophobie. Dies ist vorübergehend oder nach Absetzen reversibel.
- ⁴ Die Inzidenz von durch Hydroxychloroquin induzierten Retinopathien hängt von der täglichen Dosis ab. Bei strenger Einhaltung der Tagesdosis (6,5 mg/kg Körpergewicht oder weniger unter Langzeitbehandlung bei normaler Nierenfunktion) sind nur wenige Fälle von Retinaveränderungen dokumentiert.
- ⁵ Unter Behandlung mit Chloroquinphosphat wurden kardiovaskuläre Probleme (wie Hypotonie) beobachtet, deren Auftreten wegen der strukturellen Ähnlichkeit beider Wirkstoffe auch unter Hydroxychloroquin nicht ausgeschlossen werden kann.
- ⁶ Diese Symptome bilden sich nach Dosisreduktion oder nach Behandlungsabbruch meist zurück.
- ⁷ Diese Symptome bilden sich normalerweise nach Absetzen der Behandlung rasch zurück.
- ⁸ Nach Abbrechen der Behandlung ist der Verlauf günstig. Selten kann es zu einer Exazerbation einer Porphyria cutanea tarda mit Porphyrinurie oder einer Exazerbation einer Psoriasis kommen.
- ⁹ Die Myopathie kann sich nach Behandlungsende zurückbilden. Dies kann mehrere Monate dauern.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxische Dosis

Erwachsene: über 20 mg Chloroquin/kg Körpergewicht

Kinder: über 10 mg Chloroquin/kg Körpergewicht

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 Kleinkindern besonders gefährlich, da bereits kleine Mengen wie 1 bis 2 g einen tödlichen Effekt haben können.

Symptome

Eine Überdosierung kann zum Schock mit respiratorischem Kollaps und Kreislaufzusammenbruch führen. Als Symptome können Kopfschmerzen, Sehstörungen, Herz-Kreislauf-Versagen, Krampfanfälle und Hypokaliämie, Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, einschließlich QT-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie und Kammerflimmern, verbreiteter QRS-Komplex, Bradyarrhythmien, AV-Knoten-Rhythmus, AV-Block, gefolgt von plötzlichem und frühzeitigem Atem- und Herzstillstand, auftreten, das tödlich enden kann. Da diese Wirkungen schon kurz nach einer Überdosierung auftreten können, ist unverzügliche ärztliche Versorgung erforderlich.

Therapie

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Der Magen sollte sofort durch provoziertes Erbrechen oder eine Magenspülung entleert werden. Aktivkohle (mindestens das 5-Fache der Überdosis) kann eine weitere Resorption verhindern, wenn sie

nach der Magenspülung mit der Magensonde appliziert wird. Sie sollte möglichst nicht später als 30 Minuten nach der Einnahme einer Überdosis verabreicht werden. 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 Chloroquin-bedingte 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: Mittel gegen Protozoen-Erkrankungen, Malariamittel, ATC-Code: P01BA02

Hydroxychloroquin gehört zu der Gruppe der 4-Aminochinoline, die zur Malariaprophylaxe und Malariabehandlung geeignet sind.

Die Antimalariawirkung des Hydroxychloroquins wird u. a. über die Bindung von 4-Aminochinolinen an Porphyrin erklärt, die zur Zerstörung bzw. Hemmung von asexuellen Formen (Schizonten) nicht-resistenter Plasmodien in den Erythrozyten führt, sowie die Entwicklung von Geschlechtsformen (Gametozyten) bei *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* und unreifer Formen von *P. falciparum* stört.

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.

Wirkmechanismus

Hydroxychloroquin besitzt mehrere pharmakologische Eigenschaften, die zu seiner therapeutischen Wirkung beitragen. Dazu gehören die Wechselwirkung mit Sulfhydrylgruppen, die Beeinträchtigung der Enzymaktivität (einschließlich Phospholipase, NADH-Cytochrom-c-Reduktase, Cholinesterase, Proteasen und Hydrolasen), die DNA-Bindung, die Stabilisierung der lysosomalen Membranen, die Hemmung der Prostaglandinbildung, die Hemmung der polymorphonuklearen Zellchemotaxis und der Phagozytose, die mögliche Beeinflussung der Interleukin-1-Produktion von Monozyten und die Hemmung der neutrophilen Superoxidfreisetzung. Die Konzentration in intrazellulären Vesikeln und die Erhöhung des pH-Wertes in diesen Vesikeln können eine Ursache für die antiprotozoale und antirheumatische Wirkung sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme wird Hydroxychloroquin rasch resorbiert. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 74 %. Die Höchstkonzentration im Blut wird nach 4,5 Stunden erreicht, wenn Hydroxychloroquin Heumann zu einer Mahlzeit eingenommen wird.

Verteilung

Hydroxychloroquin verteilt sich im gesamten Körper, akkumuliert in Blutzellen und anderen Geweben wie Leber, Lunge, Nieren und Augen. Hydroxychloroquin wird in starkem Maß an zelluläre Elemente im Vollblut gebunden. Der im Plasma gefundene Anteil ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich zu N-Desethylhydroxychloroquin und, wie Chloroquin, zu zwei weiteren Metaboliten, Desethylchloroquin und Bidesethylchloroquin, abgebaut. *In vitro* wird Hydroxychloroquin hauptsächlich durch CYP2C8, CYP3A4 und CYP2D6 sowie durch FMO1 und MAO-A metabolisiert, ohne dass ein einzelnes CYP oder Enzym maßgeblich beteiligt ist.

Elimination

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

Die Pharmakokinetik von Hydroxychloroquin scheint im therapeutischen Dosisbereich von 200 bis 500 mg/Tag linear zu sein.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkung von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel

In vitro hat Hydroxychloroquin kein Potential zur Inhibition von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Hydroxychloroquin hemmt CYP2D6 und CYP3A4 *in vitro*. Eine Interaktionsstudie hat gezeigt, dass Hydroxychloroquin ein leichter Inhibitor von CYP2D6 ist (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro hat Hydroxychloroquin kein signifikantes Potential zur Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

In vitro zeigte Hydroxychloroquin keine signifikante Inhibition der wichtigsten Transporter BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3. Hydroxychloroquin inhibiert P-gp in hohen Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.5). *In vitro* hat Hydroxychloroquin das Potential zur Inhibition der Transporter OCT1, OCT2, MATE1 und MATE2-K.

Nierenfunktionsstörungen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Nierenfunktionsstörungen bei Patienten die Pharmakokinetik von Hydroxychloroquin signifikant verändern, da Hydroxychloroquin zum Großteil metabolisiert und nur 20 – 25 % der Hydroxychloroquin-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden wird. Die Hydroxychloroquin-Exposition kann bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung um bis zu 46 % ansteigen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Die Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Hydroxychloroquin wurde nicht in einer spezifischen pharmakokinetischen Studie untersucht. Da Hydroxychloroquin zum Großteil metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass die Hydroxychloroquin-Exposition bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen zunimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

Die bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis vorliegenden begrenzten Daten deuten darauf hin, dass die Hydroxychloroquin-Exposition in demselben Bereich liegt wie bei jüngeren Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Hydroxychloroquin bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht hinreichend untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität/Kanzerogenität

Die durchgeführten Studien haben ergeben, dass Hydroxychloroquin nicht genotoxisch ist. Es liegen keine relevanten nicht-klinischen Kanzerogenitätsstudien zu Hydroxychloroquin vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Hydroxychloroquin passiert die Plazentaschranke. In Studien an Mäusen und Affen führte die Gabe von Chloroquin, ein mit Hydroxychloroquin verwandter Stoff, zum transplazentaren Transfer und Akkumulation im Augen- und Ohrengewebe. In hohen maternalen Dosen war Chloroquin in Ratten fetotoxisch und führte zu Anophthalmie und Mikrophthalmie. In Studien an Ratten verringerte Chloroquin die Testosteronsekretion, das Gewicht der Hoden und Nebenhoden und führte zu abnormen Spermien.

Über die in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthaltenen Angaben hinaus liegen keine für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten zur Sicherheit vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80
Maisstärke, getrocknet
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC//Alu-Blister

Packungen mit 30 oder 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

2202690.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. April 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Juli 2024

10. Stand der Information

03/2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig