

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

Weißer, runde, bikonvexe Filmtablette 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 erythematodes
- 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 erythematodes
- 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.

Erwachsene und Jugendliche

Initial: 400 – 600 mg täglich. Erhaltungsdosis: 200 – 400 mg täglich.

Körpergewicht	Filmtabletten pro Tag
30 – 49 kg	eine Tablette pro Tag
50 – 64 kg	eine Tablette pro Tag, jeden 2. Tag zwei Tabletten (ein- oder zweimal täglich)
≥ 65 kg	zwei Tabletten pro Tag (ein- oder zweimal täglich)

Systemischer und diskoider Lupus erythematodes

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 Menge). Für die Erhaltungstherapie sollte grundsätzlich die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um die Toxizität auf ein Mindestmaß zu beschränken.

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

Malariaprophylaxe

Erwachsene

400 mg Hydroxychloroquinsulfat (2 Tabletten) 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 zwei Wochen 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 (4 Tabletten), nach 6 bis 8 Stunden 400 mg Hydroxychloroquinsulfat (2 Tabletten) und dann täglich 400 mg Hydroxychloroquinsulfat an den folgenden 2 Tagen, bzw. 3 Tagen bei Personen mit einem Körpergewicht über 60 kg.

Für die Behandlung einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* sowie einer akuten Infektion mit *Plasmodium vivax* ist eine Einzeldosis von 800 mg Hydroxychloroquinsulfat ausreichend.

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 *Plasmodium malariae*, *vivax* und *ovale* muss mit einem 8-Amino-chinolin (z. B. Primaquinphosphat) 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 *Plasmodium malariae*, *vivax* und *ovale* muss mit einem 8-Amino-chinolin (z. B. Primaquinphosphat) 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
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus)
- 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

Hydroxychloroquin ist vor direkter Sonneneinstrahlung zu schützen.

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

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.

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.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen in der Langzeittherapie

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

Vor Therapiebeginn soll ein Bluttest (komplettes Blutbild) veranlasst werden. Ebenso sollte bei Langzeittherapie regelmäßig ein komplettes Blutbild durchgeführt werden. Ein Kontrollintervall von zwei Monaten wird empfohlen. Die Abstände sind auf Basis der Kontrolluntersuchen an den Patienten anzupassen. Beim Auftreten von Blutbildveränderungen 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).

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

Ogleich das Risiko einer Knochenmarkdepression gering ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes empfohlen.

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 Epilepsie
- bei gleichzeitiger potentiell nephro- oder hepatotoxischer Therapie
- bei Patienten mit gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Erkrankungen
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Chinin
- während der Schwangerschaft (Anwendungsgebiet Malaria)

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

Hepatotoxizität

Schwere Fälle von arzneimittelbedingten Leberschädigungen 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 zeitnah klinisch untersucht und es sollten Leberfunktionstest 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.

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

Rheumatoide Arthritis und Systemischer Lupus Erythematodes

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung. Es kann einige Wochen dauern, bis sich bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, bzw. des Systemischen Lupus Erythematodes eine therapeutische Wirkung zeigt. Nebenwirkungen können schon sehr früh auftreten. Der Behandlungserfolg kann frühestens nach 4 bis 12 Wochen beurteilt werden.

Sollte nach 6 Monaten keine Besserung eingetreten sein, ist die Behandlung zu beenden.

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.

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 Heumann sollte bei Auftreten einer Kardiomyopathie abgebrochen werden. Bei Auftreten von Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) und biventrikulärer Hypertrophie sollte eine chronische Toxizität in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Medikamentös induzierte Dermatitis

Hydroxychloroquin Heumann kann in Kombination mit Präparaten, die Goldsalze oder Phenylbutazon enthalten, medikamentös induzierte Dermatitis auslösen und sollte daher nicht in Kombination verabreicht werden.

Schwere Hautreaktionen (*severe cutaneous adverse reactions* [SCARs])

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akuten generalisierten pustulösen Exanthems (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.

Malaria

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

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

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 Abschnitt 4.8 und 4.9).

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

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Hydroxychloroquin und Digoxin kann zu erhöhten Digoxin-Spiegeln im Serum führen. Daher sollte die Digoxin-Konzentration im Serum engmaschig kontrolliert werden.

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

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern/die zu Herzrhythmusstörungen führen 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, bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Halofantrin sollte nicht zusammen mit Hydroxychloroquin gegeben werden.

Vereinzelte wurde über erhöhte Ciclosporin-Spiegel im Plasma berichtet, wenn die Gabe von Ciclosporin gleichzeitig mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin erfolgte.

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Hydroxychloroquin hemmt CYP2D6. Von einer gleichzeitigen Anwendung von CYP2D6 hemmenden Arzneimitteln wird abgeraten.

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.

Bei gemeinsamer Anwendung von Hydroxychloroquin 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

Antazida können die Resorption von Hydroxychloroquin vermindern. Zwischen der Einnahme von Antazida und der Einnahme von Hydroxychloroquin sollte ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden eingehalten werden.

Cimetidin kann die Ausscheidung von Hydroxychloroquin verzögern.

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.

Chloroquin kann die Antikörperbildung bei der Tollwutimpfung mit HDC-Impfstoffen mindern. Die intrakutane Verabreichung des Tollwutimpfstoffs wurde eingestellt. Das Ansprechen nach intramuskulärer Gabe wird im Allgemeinen als ausreichend betrachtet. Ein Einfluss auf Routineimpfungen (Tetanus, Diphtherie, Masern, Poliomyelitis, Typhus und Tuberkulose) wurde nicht beobachtet.

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 erythematoidus

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.

Malariaphylaxe 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. Der Anteil in der Muttermilch beträgt 2 – 4 %. Neugeborene reagieren auf die Wirkung von 4-Aminochinolinen besonders empfindlich.

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 erythematoides

Angesichts 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 erythematoides 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	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
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.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art und bei 10 – 20 % der Patienten zu beobachten. 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	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems				Myelosuppres- sion, Blutbild- veränderungen wie Leukozyto- penie, Agranulozytose, Thrombozyto- penie, Anämie und aplastische Anämie	Während der Behandlung mit Chloroquin- phosphat wurde eine erworbene Methämo- globinämie sowie eine Eosinophilie mit eosinophilen Infiltraten im Gewebe (haupt- sächlich der Lunge) beo- bachtet. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten dieser Neben- wirkungen auch bei Hydroxy- chloroquin nicht auszu- schließen.	Granulozytose, Auslösen oder Exazerbation einer Porphyrie
Erkrankungen des Immun- systems						Urtikaria, Angioödem, Broncho- spasmus
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Anorexie				Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen		Affektlabilität	Nervosität, Insomnie, Parästhesie			Suizidverhalten, Psychosen, Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit, Wahn- vorstellungen, Manie und Schlaf- störungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopfschmerzen	Schwindel, Verwirrtheit, Benommenheit			Konvulsionen, epileptische Anfälle, extra- pyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Akathisie oder Tremor (siehe Abschnitt 4.4)
Augen- erkrankungen		Verschwom- menes Sehen durch eine Störung der Akkommoda- tion ¹	Retinopathie mit verstärkter Pigmentierung im Zentrum der Makula und Sehstörungen Patienten mit Retinaverände- rungen können anfangs symptomlos sein oder können partielle Gesichtsfeld- ausfälle bzw. -abschwächun- gen vom para- zentralen bzw. perizentralen Ringtyp zeigen, sowie ein beeinträchtigt- es Farben- sehen. ²			Korneale Ver- änderungen, einschließlich Ödem und Hornhaut- trübung ³ Irreversible Retinopathien während einer Langzeit- therapie mit Beeinträch- tigung des Farbsehens in frühen Stadien, Pigmentierung, Skotomen, Flimmer- skotomen ⁴ Verlust des Sehvermögens in späteren Stadien ⁴ Es wurde über Fälle einer potentiell irreversiblen Makulopathie und Makula- degeneration berichtet.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo			Hörverlust

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Herz- erkrankungen				<p>Kardiomyo- pathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.4), einschließ- lich Fällen mit tödlichem Aus- gang.</p> <p>Abweichungen der T-Welle im EKG.</p> <p>Eine chronische Intoxikation sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich Erregungs- leitungs- störungen (Schenkel- block/AV- Block) (siehe Abschnitt 4.4) oder biventrikuläre Hypertrophien (siehe Abschnitt 4.4) entwickeln.⁵</p>		<p>QT- Verlängerung bei Patienten mit erhöhtem Risiko, welche zu Arrhythmien (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie) führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)</p>
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit, Bauch- schmerzen ⁶	Diarrhö einschließlich Gewichts- abnahme, Flatulenz, Erbrechen ⁶				

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallen- erkrankungen			Abnorme Leber- funktionswerte, Auslösung oder Verstärkung einer Leberfunktions- störung (Veränderung der Leberenzyme und Bilirubinwerte)			Arzneimittel- induzierte Leber- schädigung einschließlich hepatozelluläre und cholestatiche Leber- schädigung, akute Hepatitis, gemischte hepatozelluläre /cholestatiche Leber- schädigung und fulminantes Leberversagen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Pruritus (bei ca. 40 % der Patienten mit Lupus erythematodes)	Alopezie, Pigmentveränderungen von Haut und Schleimhaut (Dunkelfärbung der Haut nach Exposition gegenüber Sonnenlicht), Verfärbung der Haare ⁷	Angioödem, bullöse Eruptionen, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Photosensibilität, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) (dies muss von einer Psoriasis unterschieden werden), häufig zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose ⁸	Hautreaktionen ähnlich dem Typ Lichen ruber planus, Auslösen einer Psoriasis-Eruption, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Sensomotorische Störungen				Myopathie, Neuromyopathie, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führt. ⁹ Verminderte Sehnenreflexe, Reizleitungsstörungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					<p>Unter Langzeittherapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat kann eine reversible Phospholipidose (gesteigerte Akkumulation intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Nierenphospholipidose auftreten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten einer derartigen Nebenwirkung auch bei Hydroxychloroquin nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt werden.</p>	

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 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, 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.

Bei einer schwerwiegenden Vergiftung kann es zu einer Zunahme der Breite des QRS-Komplexes, Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, QT-Verlängerung, AV-Block, ventrikulärer Tachykardie, Torsade de pointes und Kammerflimmern kommen.

Therapie

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Innerhalb einer Stunde nach Einnahme, sollte der Magen sofort durch provoziertes Erbrechen oder eine Magenspülung entleert werden. Liegt die Überdosierung weniger als 30 Minuten zurück, so kann mit der Magensonde zugeführte feinpulvrige Aktivkohle (mindestens das 5-Fache der Überdosis) nach Magenspülung eine weitere Resorption vermindern.

Darüber hinaus sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Eine parenterale Verabreichung von Diazepam sollte in Betracht gezogen werden; Diazepam kann die Chloroquin-bedingte Kardiotoxizität vermindern.

Eventuell ist respiratorische Unterstützung notwendig und eine Intubation oder Tracheotomie muss in Betracht gezogen werden. Ein Schock sollte durch Verabreichung von Flüssigkeit (ggf. mit Plasmaexpandern) und Überwachung des zentralen Venendrucks behandelt werden. In schweren Fällen sollte die Verabreichung von Dopamin in Betracht gezogen werden.

Eine Hämodialyse ist ungeeignet. Eine ausgeprägte Hypokaliämie muss gegebenenfalls korrigiert werden.

Ein Patient, der die akute Phase überlebt und asymptomatisch ist, sollte mindestens 6 Stunden lang unter strenger Beobachtung stehen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Protozoen-Erkrankungen, Malariamittel, ATC-Code: P01BA02

Hydroxychloroquin (4-Aminochinolin) ist ein Malariamittel, das eine rasche schizontozide Wirkung im Blut in Kombination mit einer gewissen gametoziden Aktivität aufweist.

Antimalariamittel wie Chloroquin und Hydroxychloroquin haben mehrere pharmakologische Wirkungen, die an ihrer therapeutischen Wirkung bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen beteiligt sein können, deren Rolle jedoch nicht bekannt ist. 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 kann eine Ursache für die anti-protozoale 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 Stunden erreicht.

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

Die Substanz wird in der Leber partiell zu zwei aktiven Metaboliten umgewandelt. Der Hauptmetabolit ist Desethylhydroxychloroquin.

Elimination

Die Elimination erfolgt langsam, die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Tage (Gesamtblut) bzw. 32 Tage (Plasma). Hydroxychloroquin passiert die Plazentaschranke und geht wahrscheinlich in die Muttermilch über.

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich renal, 23 – 25 % in unveränderter Form, aber auch biliär ausgeschieden.

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 dem Hydroxychloroquin verwandter Stoff, zum transplazentaren Transfer und Akkumulation im Augen- und Ohrgewebe. 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

Maistärke
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

10. Stand der Information

03/2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig