

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 200 mg Hydroxychloroquinsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten sind weiß, rund, bikonvex, messen ungefähr 9,5 mm, mit der Prägung „200“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Rheumatoide Arthritis
- Diskoider und systemischer Lupus erythematodes
- Malariaprophylaxe und Therapie von unkomplizierter Malaria verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* and *P. malariae*

Kinder (≥ 6 Jahre und ≥ 35 kg)

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

Chloroquinresistente *Plasmodium falciparum* und zunehmend auch chloroquinresistente *Plasmodium 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

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: 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-ratiopharm* mit Prostaglandinsynthetasehemmern (z. B. Acetylsalicylsäure oder Indometacin) kombiniert werden. Eine Kombinationstherapie mit Gold oder Phenylbutazon wird nicht empfohlen.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn innerhalb von sechs Monaten keine Besserung eintritt.

Bei gutem Ansprechen kann die tägliche Dosis nach drei Monaten auf eine Erhaltungsdosis von 200 mg täglich reduziert werden und später möglicherweise auf 200 mg jeden zweiten Tag.

Systemischer und diskoider Lupus erythematodes

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

Erhaltungsdosis: 200 mg bis 400 mg täglich.

Kinder: 6,5 mg/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht oder 400 mg täglich, in jedem Fall die geringere Dosis. Die 200-mg-Tablette ist nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Malaria

Prophylaxe

Erwachsene: 400 mg pro Woche, Doseinnahme einmal pro Woche, immer am gleichen Wochentag.

Kinder: Die wöchentliche vorbeugende Dosis liegt bei 6,5 mg pro kg Körpergewicht, sie darf jedoch nicht die für Erwachsene festgelegte Höchstdosis überschreiten, unabhängig vom tatsächlichen Körpergewicht. Die 200-mg-Tablette ist 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: Anfangsdosis von 800 mg, nach 6 bis 8 Stunden 400 mg und dann täglich 400 mg an den folgenden 2 Tagen (insgesamt 2 g Hydroxychloroquinsulfat).

Für die Behandlung einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* sowie einer akuten Infektion mit *Plasmodium vivax* ist eine Einzeldosis von 800 mg 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-Aminochinolin abgeschlossen werden, um die exoerythrozytäre Phase im Plasmodium-Lebenszyklus zu kontrollieren.

Kinder: 10 mg/kg bei Kindern entsprechen 800 mg bei Erwachsenen und 5 mg/kg bei Kindern sind vergleichbar mit 400 mg bei Erwachsenen.

Die 200-mg-Tablette ist nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Gesamtdosis von bis zu 2 g wird verteilt über 3 Tage wie folgt eingenommen:

- 1. Dosis: 10 mg/kg KG (maximal 800 mg pro Einzeldosis).
- 2. Dosis: 5 mg/kg KG (maximal 400 mg), 6 Stunden nach der 1. Dosis
- 3. Dosis: 5 mg/kg KG (maximal 400 mg) 18 Stunden nach der 2. Dosis.
- 4. Dosis: 5 mg/kg KG (maximal 400 mg) 24 Stunden nach der 3. Dosis.

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

Hydroxychloroquin-ratiopharm sollte nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine Langzeitanwendung zur Malariaphylaxe sollte bei Kindern vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder 4-Aminochinoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Vorbestehende Makulopathie
- Retinitis pigmentosa
- Die 200-mg-Tabletten sind nicht für Patienten mit einem niedrigeren Körpergewicht als 35 kg geeignet

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

Die Netzhauttoxizität ist weitgehend dosisabhängig. Das Risiko von Netzhautschädigungen ist als gering einzuschätzen bei Tagesdosen bis zu 6,5 mg/kg 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/kg 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
- Ältere Patienten
- Eingeschränkte Sehschärfe

Bei Anzeichen einer Gesichtsfeldverzerrung (Sehschärfe, Farbwahrnehmung, etc.) ist die Behandlung mit *Hydroxychloroquin-ratiopharm* 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/Tag/Jahr, was 6 mg/kg entspricht.

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-ratiopharm* 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-ratiopharm* 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).

Kontrollen in der Langzeittherapie

Bei Langzeittherapie sollte bei den Patienten regelmäßig ein Bluttest (komplettes Blutbild) durchgeführt werden und beim Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit *Hydroxychloroquin-ratiopharm* 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-ratiopharm* kann es zu extrapyramidalen Störungen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Vorsicht ist bei Patienten mit gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Erkrankungen geboten.

Vorsicht ist auch bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Chinin geboten. Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Porphyrie (die durch Hydroxychloroquin verschlimmert werden kann) oder Psoriasis haben ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen.

Kleinkinder reagieren besonders empfindlich auf die giftigen Wirkungen von 4-Aminochinolin. Hydroxychloroquin muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Malaria

Hydroxychloroquin wirkt nicht gegen chloroquinresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax*. Es wirkt auch nicht gegen exoerythrozytäre Formen von *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*.

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 (siehe Abschnitt 4.5), weil dadurch das Risiko von ventrikulären Arrhythmien erhöht werden kann zum Teil mit tödlichem Ausgang.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt Anzeichen dafür, dass 4-Aminochinoline wie Hydroxychloroquin mit Monoaminoxidase-Hemmern pharmakologisch nicht kompatibel sind.

Hydroxychloroquinsulfat kann zu einem erhöhten Digoxin-Plasmaspiegel führen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist daher der Digoxinspiegel im Serum engmaschig zu kontrollieren.

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

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

Chloroquin kann die Antikörperbildung bei der Tollwutimpfung mindern. Die intrakutane Verabreichung des Tollwutimpfstoffs wurde eingestellt. Das Ansprechen nach intramuskulärer Gabe wird im Allgemeinen als ausreichend betrachtet.

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.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1000 prospektiv erfasste Schwangerschaften) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Hydroxychloroquin hin. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Das Chinin-Derivat Chloroquin gilt als sicher für schwangere Frauen in empfohlenen Dosen zur Malariaphylaxe (und -behandlung). Beim Menschen wurden während der Schwangerschaft, nach längerer täglicher Anwendung von Chloroquin in hohen Dosen, vereinzelte unerwünschte Wirkungen beobachtet (cochleovestibuläre und Netzhautanomalien), welche sich in größeren Gruppen nicht bestätigt haben.

Obwohl diese unerwünschten Wirkungen nicht für Hydroxychloroquin beschrieben wurden sollte die täglich hochdosierte Anwendung von Hydroxychloroquin (wie z. B. bei systemischem Lupus erythematodes, rheumatischer Arthritis und der Behandlung akuter Malariaanfalle) nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen und wenn das Risiko bei einer Beendigung der Behandlung größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus.

Hydroxychloroquin kann während der Schwangerschaft zur Malariaphylaxe angewendet werden, da sich bei der zur Prophylaxe angewendeten Dosis beim Fötus keine unerwünschten Wirkungen gezeigt haben.

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

Stillzeit

Hydroxychloroquin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden.

Wegen der langsamen Eliminationsrate und aufgrund des Risikos einer Akkumulation von toxischen Mengen beim Säugling bei längerer täglicher Anwendung von hohen Dosen von Hydroxychloroquin, wird empfohlen das Stillen zu beenden.

Bei Dosierungen einmal pro Woche, wie für die Malariaphylaxe, verringert sich die für den Säugling verfügbare Menge an Hydroxychloroquin signifikant und die Wahrscheinlichkeit von Akkumulation und Toxizität ist wesentlich geringer.

Stillen während einer vorbeugenden Malariabehandlung gilt zwar nicht als schädlich, die ausgeschiedene Menge reicht allerdings nicht aus, um eine prophylaktische Wirkung beim Kind zu erzielen.

Fertilität

Es liegt keine Information zu Auswirkungen von Hydroxychloroquinsulfat auf die Fertilität beim Menschen vor (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 die folgenden Kategorien gemäß MedDRA-Konvention zugrunde gelegt: sehr häufig ($\leq 1/10$); häufig ($\leq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\leq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\leq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Myelosuppression		Anämie, aplastische Anämie, Granulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Auslösen oder Exazerbation einer Porphyrie.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen				Psychosen		Schwindel, Nervosität, Affektlabilität
Erkrankungen des Nervensystems				Krampfanfälle		Vertigo, Tinnitus, Emotionale Störungen, Kopfschmerzen, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Tremor (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen				Retinopathie mit veränderter Pigmen-		Patienten mit Retinaveränderungen können

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

				tation und Gesichtsfelddefekte ¹		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 Ödem und Hornhauttrübung ² Verschwommenes Sehen durch eine Störung der Akkommodation ³
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Taubheit (irreversible)	
Herzerkrankungen				Kardiomyopathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Abweichungen der T-Welle im EKG.		Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) (siehe Abschnitt 4.4) biventrikuläre Hypertrophie (siehe Abschnitt 4.4) 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 Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen ⁴	Erbrechen ⁴		
Leber- und Gallenerkrankungen						Auffällige Leberfunktions-tests, fulminantes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag		blasige Hautausschläge einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte	Juckreiz, Pigmentierungsveränderungen an Haut und Schleimhäuten, Ausbleichen der Haare und Alopezie ⁴ Hautreaktionen ähnlich dem Typ Lichen ruber planus,

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

					sierte exanthematöse Pustulose (AGEP), häufig zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose	Lichtempfindlichkeit, exfoliative Dermatitis, Psoriasis, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Myopathie, ⁵ Neuromyopathie, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führt. Begleitende leichte sensorische Veränderungen, verminderte Sehnenreflexe und abnormale Nervenleitung können beobachtet werden.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					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.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Urtikaria, Angioödem und Bronchospasmus

¹ Die Frühform scheint nach Absetzen von *Hydroxychloroquin-ratiopharm* reversibel zu sein. Bei fortgeschrittenem Verlauf besteht ein Risiko für eine Progredienz, auch nach Therapieabbruch.

² Die Veränderungen sind entweder symptomlos oder können zu Störungen wie Lichthöfen (Halos), verschwommenem Sehen oder Lichtscheu führen. Sie können vorübergehend sein und sind nach Therapieende reversibel.

³ Dies ist dosisabhängig und reversibel.

⁴ Diese Symptome bilden sich nach Dosisreduktion oder nach Behandlungsabbruch meist zurück.

⁵ Dies kann sich nach Absetzen zurückbilden, manchmal jedoch erst nach vielen Monaten.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome einer Überdosierung sind 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. 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

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.

Im Falle einer Überdosierung sollte die parenterale Verabreichung von Diazepam in Betracht gezogen werden; Diazepam kann die chloroquinbedingte 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.

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: Antirheumatika und Antiprotozoika, ATC-Code: P01BA02

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 antiprotozoale und antirheumatische Wirkung sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydroxychloroquin rasch resorbiert. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 74 %.

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

Verteilung

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

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird teilweise in der Leber zu aktiven ethylierten Metaboliten abgebaut und hauptsächlich über die Nieren (23-25 % unverändert), aber auch über die Galle ausgeschieden.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine relevanten nichtklinischen Studien verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Maisstärke, Calciumhydrogenphosphatdihydrat (E 341), wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid (E 551), Polysorbat 80 (E 433), getrocknete Maisstärke, Talkum (E 553B), Magnesiumstearat (E 470b).

Tablettenüberzug: Hypromellose 15 cps (E 464), Talkum (E 553B), Macrogol 6000 und Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 30 und 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200961.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig