

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Hydroxychloroquinsulfat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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 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

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/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 1 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: 13 mg/kg Hydroxychloroquinsulfat bei Kindern entsprechen 800 mg bei Erwachsenen und 6,5 mg/kg Hydroxychloroquinsulfat 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: 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.

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

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 bis 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/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.

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.

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-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).

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 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).

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.

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.

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

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.

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])

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

Hepatotoxizität

Schwerwiegende Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung („drug-induced liver injury“, DILI) einschließlich hepatozellulärer Schädigung, cholestatischer Leberschädigung, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/cholestatischer Leberschädigung und akutem Leberversagen (einschließlich tödlicher Fälle) wurden während der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet.

Zu den Risikofaktoren gehören vorbestehende Lebererkrankungen oder Vorerkrankungen wie ein Mangel der Aktivität der Uroporphyrinogen-Decarboxylase oder die gleichzeitige Einnahme von hepatotoxischen Arzneimitteln.

Bei Patienten, die über Symptome berichten, die auf eine Leberschädigung hindeuten lassen, sollte eine sofortige klinische Untersuchung und Bestimmung der Leberwerte erfolgen. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8) sollte der Arzt den Nutzen der Fortsetzung der Behandlung gegen das Risiko abwägen.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Über eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus wurde bei Patienten berichtet, die mit Hydroxychloroquin zusammen mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern/kardiale Arrhythmien verursachen können: Hydroxychloroquin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und einige Antiinfektiva (antibakterielle Arzneimittel wie Fluorchinolone [z. B. Moxifloxacin] oder Makrolide [z. B. Azithromycin], antiretrovirale Arzneimittel [z. B. Saquinavir], Antimykotika [z. B. Fluconazol], Antiparasitika

[z. B. Pentamidin]), da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9). Halofantrin sollte nicht gleichzeitig mit Hydroxychloroquin angewendet werden.

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

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.

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 verminderten Resorption von Chloroquin führen. Gemäß Extrapolation sollte daher die Einnahme von Hydroxychloroquin in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden zu Antazida oder Kaolin 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-CYP-Inhibitor, führte zu einer 2-fachen Erhöhung der Chloroquin-Exposition. Da keine *In-vivo*-Interaktionsstudien mit Hydroxychloroquin vorliegen, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin oder starken CYP2C8- und/oder CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren (wie Gemfibrozil, Clopidogrel, Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Grapefruitsaft, Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin) Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen).

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

Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel

P-Glykoprotein-(P-gp-)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 engen therapeutischen Index (wie z. B. Digoxin, Dabigatran) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen, falls erforderlich).

CYP2D6-Substrate

Hydroxychloroquin inhibiert CYP2D6 *in vitro*. Bei Patienten, die Hydroxychloroquin und eine Einzeldosis Metoprolol erhielten, eine Substanz die zur Untersuchung des Einflusses auf CYP2D6, eingesetzt wird, 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 engen therapeutischen Index (wie Flecainid, Propafenon) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

CYP3A4-Substrate

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie mit 2045 Hydroxychloroquin exponierten Schwangeren deuten auf einen geringen Anstieg des relativen Risikos (RR) für angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit einer Hydroxychloroquin-Exposition im ersten Trimester hin

(n = 112 Ereignisse). Bei einer Tagesdosis von ≥ 400 mg lag das RR bei 1,33 (95% CI, 1,08 - 1,65). Bei einer Tagesdosis von < 400 mg lag das RR bei 0,95 (95% CI, 0,60 - 1,50).

Tierexperimentelle Studien mit dem strukturell verwandten Chloroquin haben eine Reproduktionstoxizität bei hoher maternaler Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen passiert Hydroxychloroquin die Plazentaschranke, und die Blutkonzentration im Fetus ähnelt der maternalen Blutkonzentration.

Malariaphylaxe und Behandlung

Hydroxychloroquin kann in allen Stadien der Schwangerschaft zur Infektionsprophylaxe und zur Therapie der Malaria nur unter Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da die Malariainfektion selbst für den Fetus schädlich ist.

Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes

Hydroxychloroquinsulfat sollte in der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der individuelle potenzielle Nutzen überwiegt gemäß Beurteilung des Arztes die potenziellen Gefahren. Wenn eine Behandlung mit Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Im Falle einer längeren Behandlung während der Schwangerschaft sollte das Sicherheitsprofil von Hydroxychloroquin, insbesondere ophthalmologische Nebenwirkungen, bei der Überwachung des Kindes berücksichtigt werden.

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 unterbrochen oder die Therapie mit Hydroxychloroquin-ratiopharm unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

Für die Anwendung zur Malariaphylaxe kann Hydroxychloroquin während der Stillzeit angewendet werden. Jedoch reicht die ausgeschiedene Menge in der Muttermilch nicht aus, um eine prophylaktische Wirkung beim Kind zu erzielen.

Rheumatoide Arthritis und Lupus erythematodes

Bei längerer, täglicher Anwendung hoher Dosen von Hydroxychloroquin wird empfohlen das Stillen abzubrechen, aufgrund der langsamen Eliminationsrate und des Risikos einer Akkumulation toxischer Mengen im Säugling.

Fertilität

Es liegt keine Information zu Auswirkungen von Hydroxychloroquinsulfat auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien mit Chloroquin wurde eine Beeinträchtigung der männlichen 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 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).

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Myelosuppression		Anämie und aplastische Anämie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Exazerbation einer Porphyrie (s. Abschnitt 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen		Affektlabilität	Nervosität	Psychose		Schwindel, Suizidverhalten, Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Manie, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems				Krampfanfälle		Vertigo, Tinnitus, Emotionale Störungen, Kopfschmerzen, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Tremor (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen				Retinopathie mit veränderter Pigmentation und Gesichtsfelddefekte ¹		Patienten mit Retinaveränderungen können anfangs symptomlos sein oder können partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. -abschwächungen vom parazentralen bzw. perizentralen Ringtyp zeigen, die auch temporal auftreten können, sowie ein beeinträchtigtes Farbensehen. Korneale Veränderungen, einschließlich Ödem und Hornhauttrübung ² Verschwommenes Sehen durch eine Störung der Akkommodation ³
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Taubheit (irreversibel)	
Herzkrankungen				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)

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen ⁴	Erbrechen ⁴		
Leber- und Gallenerkrankungen						Auffällige Leberfunktions-tests, Arzneimittelinduzierte Leberschäden ("drug-induced liver injury" (DILI)) einschließlich hepatozellulärer Schäden, cholestatischer Leberschäden, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/cholestatischer Leberschäden und fulminantes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag			Erythema multiforme, Photosensibilisierung, exfoliative Dermatitis, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]), akuten generalisierten pustulösen Exanthen (AGEP), siehe Abschnitt 4.4. AGEP muss von einer Psoriasis unterschieden werden, obwohl Hydroxychloroquin Schübe einer Psoriasis auslösen kann. Sie kann zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen von Hydroxychloroquin im Allgemeinen günstig. Juckreiz, Pigmentierungsveränderungen an Haut und Schleimhäuten, Ausbleichen der Haare und Alopezie ⁴ Hautreaktionen ähnlich dem Typ Lichen ruber planus, Psoriasis.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Myopathie, ⁵ Neuromyopathie, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

						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-ratiopharm nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt werden.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus

¹Die Frühform scheint nach Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel zu sein. Bei fortgeschrittenem Verlauf besteht ein Risiko für eine Progredienz, auch nach Therapieabbruch. Makulopathien und Makuladegenerationen wurden berichtet und können irreversibel sein.

²Die 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.

³Dies ist dosisabhängig und reversibel.

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

⁵Dies 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, Hypokaliämie und Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, einschließlich QT-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie, verbreiteter QRS-Komplex, Bradyarrhythmien, AV-Knoten-Rhythmus, AV-Block, gefolgt von plötzlichem und potenziell tödlich verlaufendem Atem- und Herzstillstand. Da diese Wirkungen schon kurz nach einer Überdosierung auftreten können, ist unverzügliche ärztliche Versorgung erforderlich.

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

Maximale Plasma- oder Blutkonzentrationen werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 79 % (Standardabweichung 12 %) unter nüchternen-Bedingungen. Essen hat keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxychloroquin.

Verteilung

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

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich zu N-Desethylhydroxychloroquin und, wie Chloroquin, zu 2 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

Hydroxychloroquin zeigt ein mehrphasiges Eliminationsprofil mit einer langen terminalen Halbwertszeit von 30 bis 50 Tagen.

Etwa 20 bis 25 % der Hydroxychloroquin-Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Nach chronischer, wiederholter oraler Anwendung von 200 mg oder 400 mg Hydroxychloroquinsulfat einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit Lupus erythematodes oder rheumatoider Arthritis lagen die durchschnittlichen Steady-State-Konzentrationen im Blut bei 450 bis 490 ng/ml bzw. 870 bis 970 ng/ml.

Linearität/Nicht-linearität

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

In vitro hat Hydroxychloroquin kein signifikantes Potenzial 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 Potenzial 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 wird und nur 20 bis 25 % der Hydroxychloroquin-Dosis unverändert über den 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 begrenzten Daten, die bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis vorliegen, 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

Aus den durchgeführten Studien geht hervor, dass Hydroxychloroquin nicht genotoxisch ist. Es liegen keine relevanten nicht klinischen Kanzerogenitätsstudien zu Hydroxychloroquin vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Hydroxychloroquin überschreitet die Plazenta. In Nicht-GLP-Studien mit Mäusen und Affen wurde eine transplazentare Übertragung von Chloroquin, einer mit Hydroxychloroquin verwandten Substanz, mit Akkumulation im fetalen Augen- und Ohrgehör nachgewiesen. Hohe mütterliche Dosen von Chloroquin waren bei Ratten fetotoxisch und verursachten Anophthalmus und Mikrophthalmus. Bei Ratten verringerte Chloroquin die Testosteronausschüttung, das Gewicht der Hoden und Nebenhoden und verursachte die Produktion anormaler Spermien.

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, 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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200961.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. Februar 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten

ratiopharm

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig