

HYDROXYCHLOROQUINSULFAT DR. EBERTH 200 mg

Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth 200 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Hydroxychloroquinsulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 200 mg Hydroxychloroquinsulfat (entsprechend 155 mg Hydroxychloroquinbase).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth ist eine weiße, kreisförmige, beidseitig nach außen gewölbte (bikonvexe) Filmtablette, die auf einer Seite mit „200“ geprägt ist und 200 mg des Wirkstoffes Hydroxychloroquinsulfat enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- ▶ Rheumatoide Arthritis,
- ▶ Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien),
- ▶ Systemischer Lupus erythematodes,
- ▶ Malariaphylaxe und -therapie aller vier humanpathogener Malariaerreger außer chloroquinresistenter Plasmodienstämme (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es ist darauf zu achten, dass die Resistenzhäufigkeit geographisch unterschiedlich verteilt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hinweis

Alle Dosisangaben beziehen sich auf die Menge an Hydroxychloroquinsulfat und nicht auf die Menge an Hydroxychloroquinbase. Die Dosierung sollte nach Kilogramm Körpergewicht gewählt werden, wobei bei Übergewicht nicht das aktuelle, sondern das Idealgewicht zu Grunde zu legen ist. Bei einer Dosisberechnung auf Basis des tatsächlichen Körpergewichts kann es bei Übergewichtigen zur Überdosierung kommen!

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion muss gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

Kinder und Jugendliche:

Generell sollte die niedrigste noch effektive Dosis gefunden werden. Eine Dosis von 6,5 mg/kg/Tag bezogen auf das Körpergewicht (bzw. das Idealgewicht bei Übergewicht) sollte grundsätzlich nicht überschritten werden. Die 200-mg-Tabletten sind nicht für Kinder mit einem niedrigeren Körpergewicht als 35 kg geeignet.

Je nach Anwendungsgebiet gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes

Erwachsene erhalten eine Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette (400 – 600 mg/Tag). Die Erhaltungsdosis beträgt 1- bis 2-mal täglich 1 Filmtablette (200 – 400 mg/Tag):

Gewicht (kg)	Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth, Filmtablette(n) pro Tag
30 – 49	1
50 – 64	1, jeden 2. Tag 2
ab 65	2

Kinder ab 6 Jahre (≥ 35 kg) erhalten 5 – 6,5 mg/kg Körpergewicht oder 400 mg täglich, in jedem Fall die geringere Menge.

Malariaphylaxe

Zwei Wochen vor Reiseantritt in das Malariagebiet soll mit der vorbeugenden Behandlung wie folgt begonnen werden:

Erwachsene erhalten 2 Filmtabletten (400 mg) (entsprechend 6,5 mg/kg Körpergewicht) einmal pro Woche, jeweils am gleichen Wochentag.

Kinder ab 6 Jahre (≥ 35 kg) erhalten 6,5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche, jeweils am gleichen Wochentag. Die Einzeldosis soll jedoch nicht über 400 mg liegen, unabhängig vom Körpergewicht.

Ist dies nicht möglich, kann folgende Dosierung empfohlen werden:

Erwachsene erhalten bei Reiseantritt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Filmtabletten (400 mg), danach 2 Filmtabletten (400 mg) einmal pro Woche (gleicher Wochentag!), entsprechend 6,5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche.

Kinder ab 6 Jahre (≥ 35 kg) erhalten bei Reiseantritt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 6,5 mg/kg Körpergewicht, danach 6,5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche (gleicher Wochentag!). Einzeldosis nicht über 400 mg.

Die vorbeugende Behandlung muss während der Reise und sollte noch 8 Wochen nach Verlassen des Malariagebietes fortgesetzt werden.

Malariatherapie

Erwachsene:

Die Gesamtdosis Hydroxychloroquinsulfat zur Behandlung einer durch chloroquinempfindliche Plasmodien verursachten Malaria beträgt 2000 – 2400 mg (entsprechend 33,3 – 40 mg/kg Körpergewicht).

Diese Dosis sollte über einen Zeitraum von 3 bis 4 Tagen verteilt oral verabreicht werden. Es empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

Erwachsene erhalten eine Initialdosis von 4 Filmtabletten (800 mg), dann nach 6 bis 8 Stunden 2 Filmtabletten (400 mg) sowie je 2 Filmtabletten (400 mg) an den folgenden 2 Tagen. Dies entspricht insgesamt 2 g Hydroxychloroquinsulfat.

Die Dosierung kann auch auf Grund des Körpergewichtes wie bei Kindern berechnet werden (siehe unten).

Kinder:

Kinder ab 6 Jahre (≥ 35 kg) erhalten eine Gesamtdosis von 32 mg/kg Körpergewicht, nicht jedoch mehr als 2 g Hydroxychloroquinsulfat, verteilt über 3 Tage:

1. Dosis: 13 mg/kg KG (aber nicht über 800 mg pro Einzeldosis).

2. Dosis: 6,5 mg/kg KG (aber nicht über 400 mg pro Einzeldosis), 6 Stunden nach der 1. Dosis.

3. Dosis: 6,5 mg/kg KG (aber nicht über 400 mg pro Einzeldosis), 18 Stunden nach der 2. Dosis.

4. Dosis: 6,5 mg/kg KG (aber nicht über 400 mg pro Einzeldosis), 24 Stunden nach der 3. Dosis.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen möglichst zu den Mahlzeiten mit genügend Flüssigkeit unzerkaut eingenommen werden.

Kinder ab 6 Jahre (≥ 35 kg) sollten nicht länger als 6 Monate mit Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth behandelt werden.

Eine Langzeitanwendung zur Malariaphylaxe sollte bei Kindern unterbleiben.

4.3 Gegenanzeigen

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth darf nicht angewendet werden

- ▶ bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 4-Aminochinoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- ▶ bei vorbestehender Retinopathie oder Makulopathie (z. B. Gesichtsfeldeinschränkung),
- ▶ bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus),
- ▶ bei Erkrankungen des blutbildenden Systems,
- ▶ bei Myasthenia gravis,
- ▶ während der Schwangerschaft (Ausnahme: Indikation Malaria, siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- ▶ in der Stillzeit,
- ▶ bei Kindern unter 6 Jahren (< 35 kg).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- ▶ bei gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Vorerkrankungen,
- ▶ bei Überempfindlichkeit gegen Chinin,
- ▶ bei vorbestehender Psoriasis,
- ▶ bei Porphyrien,
- ▶ bei Epilepsie,
- ▶ bei Nieren- und Lebererkrankungen (Dosisreduktion erwägen),
- ▶ bei gleichzeitiger Anwendung potentiell nephro- oder hepatotoxischer Arzneimittel,
- ▶ während der Schwangerschaft (Indikation: Malaria).

Im Hinblick auf die möglichen unerwünschten Wirkungen am Auge sollten augenärztliche Kontrolluntersuchungen (Ophthalmoskopie, Funduskopie, z. B. auf Sehschärfe, Farbsehen, Gesichtsfeld, Augenhintergrund) beider Augen vor Beginn einer längerfristigen Therapie und während dieser Therapie mindestens alle 3 Monate durchgeführt werden. Eine solche Untersuchung ist individuell angepasst insbesondere bei solchen Patienten vorzunehmen, die eine Dosis von über 6,5 mg/kg Körpergewicht einnehmen (für die Berechnung dieser Dosis sollte bei übergewichtigen Patienten das Idealgewicht zu Grunde gelegt werden, siehe Abschnitt 4.2), die niereninsuffizient sind, deren kumulative Dosis mehr als 200 g beträgt, bei

HYDROXYCHLOROQUINSULFAT

DR. EBERTH 200 mg

Filmtabletten

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

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

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

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

Vor Beginn einer Dauertherapie und in Abständen von 2 Monaten ist eine vollständige Kontrolle des Blutbildes durchzuführen. Beim Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth abgebrochen werden.

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

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

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

Patienten mit Epilepsie müssen während der Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth-Therapie konsequent ärztlich überwacht werden.

Hepatotoxizität

Schwere Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (DILI) einschließlich hepatozellulärer Schädigung, cholestatischer Leberschädigung, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer / cholestatischer Leberschädigung und fulminantem Leberversagen (einschließlich tödlicher Fälle) wurden während der Anwendung von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth berichtet.

Risikofaktoren können eine vorbestehende Lebererkrankung oder prädisponierende Bedingungen wie Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Mangel oder die

gleichzeitige Einnahme hepatotoxischer Medikamente sein.

Bei Patienten, die über Symptome berichten, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, sollten umgehend eine klinische Untersuchung und die Messung von Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsanomalien (siehe Abschnitt 4.8) sollte der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Fortsetzung der Behandlung abwägen.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit Hydroxychloroquin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde über eine Reaktivierung von Hepatitis-B-Viren berichtet.

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.

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

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])

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

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth kann und sollte in bestimmten geographischen Bereichen bekannter Chloroquinresistenz mit anderen Malariamitteln kombiniert werden.

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

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung und es dauert mehrere Wochen, bis sich die therapeutischen Wirkungen bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bzw. des systemischen Lupus erythematodes einstellen, wobei leichte Nebenwirkungen schon relativ früh auftreten können. Der Behandlungserfolg kann frühestens nach 4 bis 12 Wochen beurteilt werden. Sollte

eine objektive Verbesserung des Krankheitsbildes innerhalb von sechs Monaten nicht eintreten, so ist das Präparat abzusetzen.

Malaria: Hydroxychloroquin wirkt nicht gegen Chloroquin-resistente Stämme von *Plasmodium falciparum*. Es wirkt auch nicht gegen Formen von *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*, die außerhalb von Erythrozyten existieren. Deshalb verhütet es keine Infektionen durch diese Organismen, wenn es prophylaktisch angewendet wird, und verhindert auch keinen Rückfall.

Da kleine Kinder besonders empfindlich auf die giftigen Wirkungen von 4-Amino chinolinen wie Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth reagieren, müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dieses Arzneimittel immer für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth mit den folgenden Arzneistoffen besteht ein größeres Risiko von Nebenwirkungen:

Wegen der Möglichkeit einer erhöhten Nebenwirkungsrate sollte während der Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth-Therapie möglichst auf andere so genannte Basistherapeutika verzichtet werden.

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

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

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

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

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

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

Halofantrin verlängert das QT-Intervall und sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneistoffen, einschließlich Hydroxychloroquin, eingesetzt werden, die Herzrhythmusstörungen induzieren können.

Ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht außerdem, wenn Hydroxychloroquin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln eingesetzt wird, die Arrhythmien auslösen können, wie z. B. Amiodaron und Moxifloxacin.

HYDROXYCHLOROQUINSULFAT

DR. EBERTH 200 mg

Filmtabletten

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Wirkung von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth oder des anderen Arzneimittels beeinflusst werden:

Folsäureantagonisten (Methotrexat) werden in ihrer Wirkung durch Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth verstärkt.

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

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

Die Resorption von Ampicillin kann durch eine gleichzeitige Gabe von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth vermindert werden.

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

Antazida können die Resorption von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth vermindern, weshalb zwischen der Antazida- und der Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth-Gabe ein Abstand von 4 Stunden eingehalten werden sollte.

Cimetidin kann die Ausscheidung von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth verzögern.

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

Folgende Wechselwirkungen wurden unter der Therapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat beobachtet und sind daher auch bei Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth nicht auszuschließen:

Nach Metronidazol wurde eine akute dystone Reaktion beobachtet.

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

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

eine ähnliche Wirkung von Hydroxychloroquin erwartet werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption

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

Schwangerschaft

Daten aus einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 2045 Hydroxychloroquin-exponierten Schwangerschaften deuten auf einen geringen Anstieg des relativen Risikos (RR) für angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit einer Hydroxychloroquin-Exposition im ersten Trimenon (n = 112 Ereignisse) hin. Bei einer Tagesdosis von ≥ 400 mg betrug das RR 1,33 (95 % KI, 1,08 – 1,65). Bei einer Tagesdosis von < 400 mg betrug die RR 0,95 (95 % KI, 0,60 – 1,50). Tierexperimentelle Studien mit dem verwandten Chloroquin zeigten eine Reproduktionstoxizität bei hoher maternaler Exposition (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen passiert Hydroxychloroquin die Plazentaschranke und die Blutkonzentration im Fötus ähnelt der maternalen Blutkonzentration.

Hydroxychloroquinsulfat sollte in der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der individuelle potentielle Nutzen überwiegt gemäß Beurteilung des Arztes die potentiellen Gefahren. Wenn eine Behandlung mit Hydroxychloroquin 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.

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth kann in allen Stadien der Schwangerschaft zur Infektionsprophylaxe und zur Therapie der Malaria unter Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da die Malariainfektion selbst Schäden beim Fötus verursacht.

Stillzeit

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

Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes:

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

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth darf in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Malariaprophylaxe und Malaria

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf die Be-

handlung mit Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Prophylaxe bzw. Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Die Mengen, die ein gestilltes Kind über die Muttermilch aufnimmt, reichen nicht aus, um einen Schutz gegen Malaria zu gewähren.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf die Fertilität beim Menschen vor. In Rattenstudien mit dem verwandten Chloroquin wurde ein negativer Einfluss auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auf Grund zentralnervöser Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrheitszustände, Sehstörungen) das Reaktionsvermögen und die Seheistung so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die meisten der nach Einnahme von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth beobachteten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Sie treten vor allem bei Plasmakonzentrationen über 250 $\mu\text{g/l}$ auf.

Es wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufigkeit nicht bekannt:

Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie sowie aplastische Anämie.

Sehr selten wurden unter der Therapie mit Chloroquinphosphat eine erworbene Methämoglobinämie sowie eine Eosinophilie, auch mit eosinophilen Infiltraten im Gewebe (hauptsächlich der Lunge), beobachtet. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen auch bei Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth nicht auszuschließen.

Erkrankungen des Immunsystems Häufigkeit nicht bekannt:

Urtikaria, Angioödem und Bronchospasmen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig:

Verminderter Appetit.

HYDROXYCHLOROQUINSULFAT

DR. EBERTH 200 mg

Filmtabletten

Häufigkeit nicht bekannt:

Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth kann es zur Exazerbation einer Porphyrie kommen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Affektlabilität.

Gelegentlich:

Schlafstörungen oder Schläfrigkeit, Unruhe, Verwirrheitszustände oder Parästhesien.

Häufigkeit nicht bekannt:

Suizidverhalten, Psychose, Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Manie und Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Kopfschmerzen.

Gelegentlich:

Benommenheit / Schwindel.

Häufigkeit nicht bekannt:

Epileptische Anfälle, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Tremor.

Augenerkrankungen

Häufig:

Verschwommensehen durch Störung der Akkommodation, dosisabhängig und reversibel.

Gelegentlich:

Retinopathien mit veränderter Pigmentation und Skotomen. Die Frühform scheint nach Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel zu sein. Bei fortgeschrittener Retinopathie besteht ein Risiko für eine Progredienz, auch nach Therapieabbruch. Patienten mit Retinaveränderungen können anfangs symptomlos sein oder können partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. -abschwächungen vom parazentralen bzw. perizentralen Ringtyp zeigen, die auch temporal auftreten können, sowie ein beeinträchtigtes Farbsehen.

Korneale Veränderungen, einschließlich Ödemen und Hornhauttrübungen. Sie sind entweder symptomlos oder können zu Störungen wie Lichthöfen (Halos), Verschwommensehen oder Lichtscheu führen. Sie können vorübergehend sein oder sind nach Absetzen von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth reversibel.

Besonders bei einer Langzeitbehandlung kann es zu irreversiblen Retinopathien mit Beeinträchtigung des Farbsehens als frühestem Symptom kommen, später können Pigmentationen, Gesichtsfeldausfälle, Flimmerskotome und Sehkraftverluste hinzutreten. Die Inzidenz der durch Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth verursachten Retinopathien ist jedoch von der Tagesdosis abhängig. Beim strengen Einhalten der Tagesdosis (6,5 mg/kg Körpergewicht oder weniger bei einer Dauertherapie und normaler Nierenfunktion) sind nur noch selten Netzhautveränderungen beobachtet worden.

Häufigkeit nicht bekannt:

Makulopathien und Makuladegenerationen wurden berichtet und können irreversibel sein.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:

Vertigo, Tinnitus.

Häufigkeit nicht bekannt:

Taubheit.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt:

Kardiomyopathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Unter Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth kann es zu EKG-Veränderungen (wie Depression der T-Welle im EKG) kommen.

Bei Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock / AV-Block) sowie bei biventrikulärer Hypertrophie besteht Verdacht auf eine chronische Toxizität.

Die Symptome können sich nach Absetzen von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth zurückbilden.

Herz-Kreislauf-Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall) wurden unter der Therapie mit der verwandten Substanz Chloroquinphosphat beobachtet und sind aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit auch bei Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth nicht auszuschließen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

Bauchschmerzen, Übelkeit.

Häufig:

Blähungen, Diarrhöen mit Gewichtsverlust, Erbrechen.

Diese Symptome verschwinden gewöhnlich gleich nach einer Dosisreduktion oder nach dem Absetzen von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

Auslösung oder Verstärkung eines Leberschadens (veränderte Leberenzym- und Bilirubinwerte).

Häufigkeit nicht bekannt:

Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DILI) einschließlich hepatozellulärer Schädigung, cholestatischer Leberschädigung, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer / cholestatischer Leberschädigung und fulminantem Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig:

Hautausschläge, Juckreiz.

Gelegentlich:

Pigmentierungsstörungen an Haut, Schleimhäuten und Haaren (dunkle Verfärbung der lichtexponierten Haut, Verfärbung der Mundschleimhaut, Ausbleichen oder Ergrauen der Haare) oder Haarausfall können auftreten, die sich nach Beendigung der Behandlung meist rasch zurückbilden.

Häufigkeit nicht bekannt:

Erythema multiforme, Photosensibilisierung, exfoliative Dermatitis, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [DRESS]), akuten generalisierten pustulösen Exanthems (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 Hyperleuko-

zytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen von Hydroxychloroquin im Allgemeinen günstig.

Weiterhin kann es selten auch zu einer Exazerbation einer Porphyria cutanea tarda mit Porphyrinurie oder Exazerbation einer Psoriasis kommen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich:

Sensomotorische Störungen.

Häufigkeit nicht bekannt:

Myopathien der Skelettmuskulatur oder Neuromyopathien, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führen.

Diese Myopathien können sich nach Absetzen von Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth zurückbilden, manchmal jedoch erst nach vielen Monaten.

Dämpfung der Sehnenreflexe, gestörte Nervenleitung.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter Langzeittherapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat kann sehr selten eine reversible Phospholipidose (gesteigerte Akkumulation intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Nierenphospholipidose auftreten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten einer derartigen Nebenwirkung auch bei Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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

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

HYDROXYCHLOROQUINSULFAT

DR. EBERTH 200 mg

Filmtabletten

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malaria Mittel / Aminochinoline, ATC-Code: P01BA02

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

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

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

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

Außerdem ist die Wirkung beim systemischen Lupus erythematodes belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Hydroxychloroquin rasch und nahezu vollständig resorbiert und verteilt sich in unterschiedlichen Konzentrationen in den Geweben. Die maximalen Blutspiegel werden nach 4 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen ist groß. Im Vollblut ist der größte Teil des Hydroxychloroquins an die zellulären Elemente gebunden. Der im Plasma gefundene Anteil ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden. Hydroxychloroquin akkumuliert in Blutzellen und anderen Organen. In Herz, Lunge, Nieren und Leber wird mehr als das 10-Fache, in parenchymatösen Zellen das 100-

bis 500-Fache, in pigmentierten Zellen bis zum 1000-Fachen der Plasmakonzentration gefunden.

Die Ausscheidung aus den tiefen Kompartimenten erfolgt nur langsam. Die Halbwertszeit, berechnet unter Zugrundelegung eines Multikompartiment-systems, beträgt 30 bis 60 Tage.

Hydroxychloroquin wird im Wesentlichen zu zwei aktiven Metaboliten abgebaut. Hauptmetabolit ist das Desethylhydroxychloroquin.

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

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über den Stuhl und nur zum kleineren Teil über die Nieren. Das mit dem Urin ausgeschiedene Material besteht zu etwa 60 % aus unverändertem Wirkstoff.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur chronischen Toxizität liegen keine regulären Studien vor. Zur Kanzerogenität liegt kein Erkenntnismaterial vor. Eine mutagene Potenz konnte nicht ausgeschlossen werden.

Hydroxychloroquin passiert die Plazentaschranke und kann zu Organschäden beim Fötus führen. In Studien an Mäusen und Affen führte die Gabe von Chloroquin, ein mit dem Hydroxychloroquin verwandter Stoff, zum transplazentaren Transfer und Akkumulation in der Nebennierenrinde und Retina. In hohen maternalen Dosen war Chloroquin fetotoxisch bei Ratten und führte zu Anophthalmie und Mikrophthalmie. In Studien an Ratten verringerte Chloroquin die Testosteronsekretion, das Gewicht von Testes und Nebenhoden und führte zu abnormen Spermien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Polysorbat 80, getrocknete Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser, Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol (6000)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit
30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

91285.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.07.2017 / 09.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig