

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hyplaxy 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

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Hyplaxy wird angewendet zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, diskoidem und systemischem Lupus erythematoses und dermatologischen Erkrankungen, die durch Sonnenlicht hervorgerufen oder verstärkt werden.

Kinder und Jugendliche:

Behandlung von juveniler idiopathischer Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien), diskoidem und systemischem Lupus erythematoses.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung und benötigt mehrere Wochen, um seine positive Wirkung zu entfalten, während geringfügige Nebenwirkungen schon relativ früh auftreten können.

Bei rheumatischen Erkrankungen ist die Behandlung abbrechen, wenn nach 6 Monaten keine Besserung eingetreten ist. Bei Erkrankungen, die durch Licht hervorgerufen wurden, ist die Behandlung nur in Zeiten maximaler Lichtexposition durchzuführen.

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Es ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden. Diese Dosis (berechnet anhand des Idealgewichts und nicht anhand des tatsächlichen Körpergewichts) soll 6,5 mg/kg/Tag nicht überschreiten und beträgt entweder 200 mg oder 400 mg pro Tag. Die Dosis von 400 mg ist nicht bei Erwachsenen mit einem Idealgewicht von weniger als 62 kg zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Es ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden, die 6,5 mg/kg/Tag, bezogen auf das Idealgewicht, nicht überschreiten soll. Die 200-mg-Filtablette ist daher nicht zur Anwendung bei Kindern mit einem idealen Körpergewicht unter 31 kg geeignet.

Art der Verabreichung

Art der Anwendung

Hyplaxy ist zum Einnehmen bestimmt. Jede Dosis ist mit einer Mahlzeit oder einem Glas Milch einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen 4-Aminochinolin-Verbindungen.
- Vorbestehende Makulopathie des Auges.
- bei Kindern unter 6 Jahren (Die 200 mg-Filtabletten sind nicht für ein Gewicht <35 kg geeignet) oder für ein Idealgewicht <31 kg (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität

Schwere Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (drug-induced liver injury DILI) einschließlich hepatozellulärer Schädigung, cholestatischer Leberschädigung, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/cholestatischer Leberschädigung und fulminantem Leberversagen (einschließlich tödlicher Fälle) wurden bei der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet. Zu den Risikofaktoren gehören vorbestehende Lebererkrankungen oder prädisponierende Faktoren wie Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Mangel oder die gleichzeitige Einnahme von hepatotoxischen Arzneimitteln. Bei Patienten, die über Symptome berichten, die auf eine Leberschädigung hindeuten könnten, soll eine sofortige klinische Untersuchung und die Messung von Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsanomalien (siehe Abschnitt 4.8) soll 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 des Hepatitis-B-Virus berichtet.

Retinopathie

- Alle Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit Hyplaxy einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen. Danach müssen ophthalmologische Untersuchungen mindestens alle 12 Monate wiederholt werden.
- Die Netzhauttoxizität ist weitgehend dosisabhängig. Das Risiko einer Netzhautschädigung ist bei Tagesdosen von bis zu 6,5 mg/kg Körpergewicht gering. Bei Überschreitung der empfohlenen Dosis steigt das Risiko einer Netzhauttoxizität stark an.

Die Untersuchung soll eine Prüfung der Sehschärfe und des Farbsehens, eine sorgfältige Ophthalmoskopie, eine Funduskopie und eine zentrale Gesichtsfeldmessung mit einem roten Lichtpunkt umfassen.

Diese Untersuchung muss in den folgenden Situationen häufiger durchgeführt und an den Patienten angepasst werden:

- Die Tagesdosis übersteigt 6,5 mg/kg fettfreie Körpermasse. Das tatsächliche Körpergewicht als Richtwert für die Dosierung könnte bei Übergewichtigen zu einer Überdosierung führen.
- Niereninsuffizienz

- Sehschärfe unter 6/8
- Alter über 65 Jahre
- Gesamtdosis von mehr als 200 g.

Hyphax ist bei jedem Patienten, der eine Pigmentstörung, einen Gesichtsfeldausfall oder andere Anomalien entwickelt, die nicht durch Akkommodationsschwierigkeiten erklärt werden können, sofort abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.8). Die Patienten sind weiterhin zu kontrollieren, da Netzhautveränderungen und Sehstörungen auch nach Beendigung der Therapie fortschreiten können (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Netzhauttoxizität hervorrufen, wie z. B. Tamoxifen, wird nicht empfohlen.

Hypoglykämie

Hydroxychloroquin kann bei Patienten, die mit und ohne Antidiabetika behandelt werden, nachweislich schwere Hypoglykämien einschließlich Bewusstlosigkeit verursachen, die lebensbedrohlich sein können. Patienten, die mit Hydroxychloroquin behandelt werden, sind über das Risiko einer Hypoglykämie und die damit verbundenen klinischen Anzeichen und Symptome aufzuklären. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Hydroxychloroquin klinische Symptome auftreten, die auf eine Hypoglykämie hindeuten, ist der Blutzuckerspiegel zu kontrollieren und die Behandlung erforderlichenfalls zu überprüfen.

Verlängerung des QT-Intervalls

Hydroxychloroquin hat das Potenzial, das QTc-Intervall bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren zu verlängern.

Hydroxychloroquin ist bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung und/oder bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Vorsicht anzuwenden, wie z. B.:

- Herzerkrankungen, z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
- proarrhythmische Zustände, z. B. Bradykardie (< 50 bpm)
- ventrikuläre Arrhythmien in der Vorgeschichte
- unkorrigierte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie
- bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5), da dies zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen kann.

Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigenden Konzentrationen des Arzneimittels zunehmen. Daher darf die empfohlene Dosis nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

Chronische kardiale Toxizität

Bei Patienten, die mit Hydroxychloroquin behandelt wurden, sind Fälle von Kardiomyopathie mit Herzversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet worden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Eine klinische Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Kardiomyopathie wird empfohlen und Hydroxychloroquin muss abgesetzt werden, wenn sich eine Kardiomyopathie entwickelt.

Eine chronische Toxizität ist in Betracht zu ziehen, wenn Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock / atrio-ventrikulärer Herzblock) sowie eine biventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Verschlechterung von Myasthenia gravis

Bei Myasthenie-Patienten, die eine Hydroxychloroquin-Therapie erhalten, wurde über eine Verschlechterung der Symptome von Myasthenia gravis (generalisierte Schwäche einschließlich

Kurzatmigkeit, Dysphagie, Diplopie, Ptosis usw.) berichtet. Setzen Sie Hydroxychloroquin ab, wenn der Verdacht auf eine Verschlechterung der mit Myasthenia gravis verbundenen Symptome besteht.

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), 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.

Arzneimittelinduzierte Phospholipidose

Es wurde über Fälle von Hydroxychloroquin-induzierter Phospholipidose während der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine arzneimittelinduzierte Phospholipidose kann in verschiedenen Organsystemen wie Herz, Nieren oder Muskeln auftreten. Eine Überwachung auf Toxizität wird empfohlen. Setzen Sie Hydroxychloroquin ab, wenn eine Herz-, Nieren- oder Muskelttoxizität im Zusammenhang mit einer arzneimittelinduzierten Phospholipidose vermutet oder durch eine Gewebebiopsie nachgewiesen wird.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Hyplaxy ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel einnehmen, die unerwünschte Reaktionen der Augen oder der Haut hervorrufen können. Vorsicht ist auch geboten, wenn Hyplaxy bei den folgenden Patienten angewendet wird:

- Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen und Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen diese Organe beeinflussen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist der Hydroxychloroquin-Plasmaspiegel zu bestimmen und die Dosierung entsprechend anzupassen.
- Patienten mit schweren gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Erkrankungen.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit einer Empfindlichkeit gegenüber Chinin, bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, bei Patienten mit *Porphyria cutanea tarda*, die durch Hydroxychloroquin verschlimmert werden kann, und bei Patienten mit Psoriasis, da es das Risiko von Hautreaktionen zu erhöhen scheint.

Kleinkinder reagieren besonders empfindlich auf die toxischen Wirkungen von 4-Aminochinolinen; daher sind die Patienten darauf hinzuweisen, Hyplaxy außerhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren.

Sonstige Überwachung bei Langzeitbehandlung

Bei Patienten, die eine Langzeittherapie erhalten, ist regelmäßig ein komplettes Blutbild zu erstellen und Hydroxychloroquin abzusetzen, wenn Abnormitäten auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen Patienten, die eine Langzeittherapie erhalten, ist die Funktion der Skelettmuskulatur und die Sehnenreflexe regelmäßig zu untersuchen. Wenn Schwäche auftritt, ist Hydroxychloroquin abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Potenzielles kanzerogenes Risiko

Tierexperimentelle Daten zur Kanzerogenität liegen nur für eine Spezies für die Muttersubstanz Chloroquin vor, und diese Studie war negativ (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung erhalten, auszuschließen.

Suizidales Verhalten 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 ist zu raten, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen während der Behandlung psychiatrische Symptome auftreten.

Extrapyramidale Störungen

Extrapyramidale Störungen können unter Hydroxychloroquin auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern / das Potenzial haben, Herzrhythmusstörungen auszulösen:

Hydroxychloroquin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, einige Antiinfektiva (antibakterielle Mittel wie Fluorchinolone, z. B. Moxifloxacin, Makrolide, z. B. Azithromycin, antiretrovirale Mittel wie Saquinavir, Antimykotika wie Fluconazol, Antiparasitika (z. B. Azithromycin, Antiretroviren wie Saquinavir, Antimykotika wie Fluconazol, Antiparasitika wie Pentamidin) wegen des erhöhten Risikos von Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9). Halofantrin soll nicht zusammen mit Hydroxychloroquin verabreicht werden.

Makrolid-Antibiotika

Chloroquin und Hydroxychloroquin müssen bei Patienten, die diese Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht angewendet werden, da sie schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen (einschließlich QT-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes) hervorrufen und das Risiko einer kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Da Hydroxychloroquin die Wirkung einer hypoglykämischen Behandlung verstärken kann, kann eine Verringerung der Dosis von Insulin oder Antidiabetika erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.4 „Hypoglykämie“ und Abschnitt 4.8).

Die Verabreichung von Hydroxychloroquin zusammen mit Antimalariamitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Mefloquin), kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Wirkung von Antiepileptika kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit Hydroxychloroquin beeinträchtigt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln mit okulotoxischem Potenzial (siehe auch 4.4 „Retinopathie“) oder hämotoxischem Potenzial ist wegen der möglichen additiven Wirkung möglichst zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Es besteht ein theoretisches Risiko der Hemmung der intrazellulären α -Galaktosidase-Aktivität, wenn Hydroxychloroquin zusammen mit Agalsidase verabreicht wird.

Hydroxychloroquinsulfat kann auch mehreren der bekannten Wechselwirkungen von Chloroquin unterliegen, auch wenn keine spezifischen Berichte vorliegen. Dazu gehören: Potenzierung seiner direkten blockierenden Wirkung an der neuromuskulären Verbindung durch Aminoglykosid-Antibiotika; Antagonismus der Wirkung von Neostigmin und Pyridostigmin; Verringerung der Antikörperreaktion auf eine Primärimmunisierung mit intradermale Tollwutimpfstoff aus menschlichen Diploidzellen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Hydroxychloroquin:

Antazida und Kaolin

Die gleichzeitige Einnahme von magnesiumhaltigen Antazida oder Kaolin kann zu einer verminderten Resorption von Chloroquin führen. Per Extrapolation ist Hydroxychloroquin daher in einem Abstand von mindestens zwei Stunden zu Antazida oder Kaolin zu verabreichen.

CYP-Hemmer oder -Induktoren

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

Eine mangelnde Wirksamkeit von Hydroxychloroquin wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Rifampicin, einem starken CYP2C8- und CYP3A4-Induktor, berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von starken CYP2C8- und/oder CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung der Wirksamkeit).

Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel:

P-Glykoprotein-Substrate

Hydroxychloroquin hemmt P-gp *in vitro* in hohen Konzentrationen. Daher besteht die Möglichkeit erhöhter Konzentrationen von P-gp-Substraten bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydroxychloroquin. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Digoxin und Hydroxychloroquin berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von P-gp-Substraten mit engem therapeutischen Index (wie Digoxin, Dabigatran) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf unerwünschte Wirkungen oder auf Plasmakonzentrationen).

CYP2D6-Substrate

Hydroxychloroquin hemmt CYP2D6 *in vitro*. Bei Patienten, die Hydroxychloroquin und eine Einzeldosis Metoprolol, eine CYP2D6-Sonde, erhielten, waren die C_{max} und die AUC von Metoprolol um das 1,7-fache erhöht, was darauf hindeutet, dass Hydroxychloroquin ein leichter Inhibitor von CYP2D6 ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP2D6-Substraten mit engem therapeutischen Index (z. B. Flecainid, Propafenon) ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf unerwünschte Wirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

CYP3A4-Substrate

Hydroxychloroquin hemmt CYP3A4 *in vitro*. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin und Hydroxychloroquin wurde ein erhöhter 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 unerwünschte Wirkungen), wenn CYP3A4-Substrate (wie Ciclosporin, Statine) gleichzeitig mit Hydroxychloroquin verabreicht werden.

Praziquantel

In einer Interaktionsstudie mit einer Einzeldosis wurde berichtet, dass Chloroquin die Bioverfügbarkeit von Praziquantel verringert. Es ist nicht bekannt, ob es einen ähnlichen Effekt gibt, wenn Hydroxychloroquin und Praziquantel gleichzeitig verabreicht werden. Aufgrund der Ähnlichkeiten in der Struktur und den pharmakokinetischen Parametern zwischen Hydroxychloroquin und Chloroquin kann durch Extrapolation eine ähnliche Wirkung für Hydroxychloroquin erwartet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie mit 2045 hydroxychloroquinexponierten Schwangerschaften deuten auf einen geringen Anstieg des relativen Risikos (RR) für angeborene Fehlbildungen in Zusammenhang mit einer Hydroxychloroquinexposition im ersten Trimenon hin (n = 112 Fälle). 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 maternalen Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen passiert Hydroxychloroquin die Plazenta, und die Blutkonzentration beim Fötus ist ähnlich hoch wie die mütterliche Blutkonzentration.

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

Im Falle einer längeren Behandlung während der Schwangerschaft ist das Sicherheitsprofil von Hydroxychloroquin, insbesondere die ophthalmologischen Nebenwirkungen, bei der Überwachung des Kindes zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch Chloroquin (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf die Fertilität beim Menschen vor.

Stillzeit

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

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Sicherheit bei gestillten Säuglingen während einer Langzeitbehandlung mit Hydroxychloroquin vor; der verschreibende Arzt muss je nach Indikation und Dauer der Behandlung die potenziellen Risiken und den Nutzen einer Anwendung während der Stillzeit abwägen.

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

Es wurde über eine Beeinträchtigung der visuellen Akkommodation kurz nach Beginn der Behandlung berichtet, die zu verschwommenem Sehen führen kann. Die Patienten sind vor dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen dahingehend zu warnen. Wenn der Zustand nicht selbstlimitierend ist, verschwindet er bei Verringerung der Dosis oder Absetzen der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden, wo zutreffend, nach der folgenden CIOMS-Häufigkeitsklassifikation eingestuft:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						Knochenmarkdepression, Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose,

						Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>						Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie				Hypoglykämie, Hydroxychloroquin kann eine Porphyrie verschlimmern, Phospholipidose*
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Affektlabilität	Nervosität			Psychose, Suizidverhalten, Depression, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrung, Wahnvorstellungen, Manie und Schlafstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerzen	Schwindel			Bei dieser Klasse von Arzneimitteln wurde von Krämpfen berichtet. Extrapiramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Tremor (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Augenerkrankungen</i>		Unschärfe des Sehens aufgrund einer Akkommodationsstörung, die dosisabhängig und reversibel ist.	Retinopathie, mit Pigmentveränderungen und Gesichtsfeldausfällen. Frühformen sind nach Absetzen von Hydroxychloroquin normalerweise reversibel. Mit fortschreitender Veränderung der Retina besteht das Risiko einer Progredienz auch nach Absetzen der Behandlung. Patienten mit Veränderungen			Es wurden Fälle von Makulopathien und Makuladegenerationen gemeldet, die möglicherweise irreversibel sind.

			n der Retina können anfangs asymptomatisch sein oder ein skotomatisches Sehvermögen mit parazentralen, perizentralen Ringformen, temporale Skotome und abnormales Farbsehen aufweisen. Von Hornhautveränderungen einschließlich Ödemen und Trübungen, sind berichtet worden. Sie sind entweder symptomlos oder können Störungen wie Halos, verschwommenes Sehen oder Photophobie verursachen. Diese Symptome können vorübergehend sein oder nach Absetzen der Behandlung reversibel sein.			
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Vertigo, Tinnitus			Hörverlust
<i>Herzerkrankungen</i>						QT-Intervall-Verlängerung bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, was zu Herzrhythmusstörungen führen kann (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie)

						Kardiomyopathie, die zu Herzversagen und in einigen Fällen zu einem tödlichen Ausgang führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.9). Eine chronische Toxizität ist in Betracht zu ziehen, wenn Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock / atrio-ventrikulärer Herzblock) sowie eine biventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden. Das Absetzen von Hydroxychloroquin kann zu einer Besserung führen.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Unterleibsschmerzen, Übelkeit	Durchfall, Erbrechen Diese Symptome klingen in der Regel sofort ab, wenn die Dosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt wird.				
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			abnorme Leberfunktions tests			Arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI) einschließlich hepatozellulärer Schäden, cholestatischer Leberschäden, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/c holestatischer Leberschäden und fulminantes Leberversagen
<i>Erkrankungen der Haut und des</i>		Hautausschlag, Juckreiz	Pigmentierungsstörungen der Haut und der			Erythema multiforme, Photosensibilisierung

<i>Unterhautgewebes</i>			Schleimhäute, Ausbleichen der Haare, Alopezie. Diese Symptome klingen in der Regel nach Absetzen der Behandlung rasch ab.			ung, exfoliative Dermatitis, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), siehe Abschnitt 4.4. AGEP muss von einer Psoriasis unterschieden werden, obwohl Hydroxychloroquin Schübe von einer Psoriasis auslösen kann. Sie kann zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen von Hydroxychloroquin im Allgemeinen günstig.
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>			Sensomotorische Störungen			Myopathie oder Neuromyopathie der Skelettmuskulatur, die zu fortschreitender Schwäche und Atrophie proximaler Muskelgruppen führt. Die Myopathie kann nach Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel sein,

						die Erholung kann jedoch viele Monate dauern. Depression der Sehnenreflexe und abnorme Reizleitungsstörungen.
--	--	--	--	--	--	---

* Es wurde über Fälle von Hydroxychloroquin-induzierter Phospholipidose berichtet. Eine arzneimittelinduzierte Phospholipidose kann in verschiedenen Organsystemen wie Herz, Nieren oder Muskeln auftreten und Toxizität verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts von 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN ÖSTERREICH
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit den 4-Aminochinolinen ist insbesondere bei Säuglingen gefährlich, wobei sich bereits 1-2 g als tödlich erwiesen haben.

Die Symptome einer Überdosierung können Kopfschmerzen, Sehstörungen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Krämpfe, Hypokaliämie, Rhythmus- und Erregungsleitungsstörungen, einschließlich QT-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern, verbreiteter QRS-Komplex, Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, atrioventrikulärer Block, gefolgt von plötzlichem und möglicherweise tödlichem Atem- und Herzstillstand umfassen. Da diese Wirkungen kurz nach der Überdosierung auftreten können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Der Magen muss sofort entleert werden, entweder durch Erbrechen oder durch Magenspülung. Aktivkohle in einer Dosis, die mindestens dem Fünffachen der Überdosierung entspricht, kann die weitere Absorption hemmen, wenn sie innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme der Überdosis über eine Magensonde in den Magen eingeführt wird.

Bei einer Überdosierung ist die Verabreichung von parenteralem Diazepam in Erwägung zu ziehen; es hat sich bei der Umkehrung der Kardiotoxizität von Chloroquin als nützlich erwiesen.

Falls erforderlich, muss die Atmung unterstützt und ein Schockmanagement eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Antimalariamittel wie Chloroquin und Hydroxychloroquin haben mehrere pharmakologische Wirkungen, die möglicherweise an ihrer therapeutischen Wirkung bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen beteiligt sind, wobei die Rolle der einzelnen Wirkungen nicht bekannt ist. Dazu

gehören die Interaktion mit Sulfhydrylgruppen, die Beeinflussung der Enzymaktivität (einschließlich Phospholipase, NADH-Cytochrom-C-Reduktase, Cholinesterase, Proteasen und Hydrolasen), die DNA-Bindung, die Stabilisierung lysosomaler Membranen, die Hemmung der Prostaglandinbildung, die Hemmung der Chemotaxis polymorphkerniger Zellen und der Phagozytose, die mögliche Beeinflussung der Interleukin-1-Produktion von Monozyten und die Hemmung der Superoxidfreisetzung von Neutrophilen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird die maximale Plasma- oder Blutkonzentration nach etwa 3 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 79 % (SD 12 %) unter Nüchternbedingungen. Nahrungsmittel verändern die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxychloroquin nicht.

Verteilung

Hydroxychloroquin hat ein großes Verteilungsvolumen (5500 l bei Bewertung anhand der Blutkonzentrationen, 44 000 l bei Bewertung anhand der Plasmakonzentrationen), was auf eine umfangreiche Gewebeakkumulation (z. B. in Augen, Nieren, Leber und Lunge) zurückzuführen ist, und es hat sich gezeigt, dass es sich nachweislich in den Blutzellen anreichert, wobei das Verhältnis von Blut zu Plasma 7,2 beträgt. Ungefähr 50 % des Hydroxychloroquins ist an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich zu N-Desethylhydroxychloroquin und zwei weiteren, mit Chloroquin gemeinsamen Metaboliten, Desethylchloroquin und Bidesethylchloroquin, metabolisiert. *In vitro* wird Hydroxychloroquin hauptsächlich durch CYP2C8, CYP3A4 und CYP2D6 sowie durch FMO-1 und MAO-A verstoffwechselt, 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.

Ungefähr 20-25% der Hydroxychloroquin-Dosis werden als unverändertes Produkt mit dem Urin ausgeschieden. Nach chronisch wiederholter oraler Verabreichung von 200 mg und 400 mg Hydroxychloroquinsulfat einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit Lupus oder rheumatoider Arthritis lagen die durchschnittlichen Steady-State-Konzentrationen im Blut bei 450-490 ng/ml bzw. 870-970 ng/ml.

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel

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

In vitro hat Hydroxychloroquin kein signifikantes 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 hemmte 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 20-25 % der Hydroxychloroquinosis unverändert im Urin ausgeschieden wird. Die Hydroxychloroquinexposition 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 PK-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 beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität/Kanzerogenität

Auf Grundlage der durchgeführten Studien ist Hydroxychloroquin nicht als genotoxisch zu betrachten. Es liegen keine relevanten nichtklinischen Kanzerogenitätsstudien zu Hydroxychloroquin vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Hydroxychloroquin überschreitet die Plazenta. In Nicht-GLP-Studien mit Mäusen und Affen wurde ein transplazentärer Transfer von Chloroquin, einer mit Hydroxychloroquin verwandten Substanz, mit Akkumulation im fötalen Augen- und Ohrgehör nachgewiesen. Hohe mütterliche Dosen von Chloroquin waren bei Ratten fetotoxisch und verursachten Anophthalmus und Mikroophthalmus. In Studien an Ratten verringerte Chloroquin die Testosteronausschüttung, das Gewicht der Hoden und Nebenhoden und verursachte die Produktion abnormaler Spermien.

Es gibt keine für den Verschreiber relevanten präklinischen Sicherheitsdaten, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation enthaltenen Daten hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

hochdisperses Siliciumdioxid

Polysorbat 80

Talkum

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose

Talkum

Titandioxid (E 171)

Macrogol 6000

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

PVC/Al-Blister mit 10 Filmtabletten, drei (3) Blister in der Schachtel.

Die Packung enthält 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1,
10000 Zagreb,
Kroatien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141506

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.11.2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.