



Resochin® Injektion 50 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resochin® Injektion 50 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Chloroquinphosphat

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155 mg Chloroquin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der Malaria

Resochin Injektion wirkt bei allen vier menschenpathogenen Malariaerregern mit Ausnahme Chloroquin-resistenter Stämme. Es ist auf die geographisch unterschiedliche Resistenzhäufigkeit zu achten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die parenterale Gabe sollte bevorzugt als Dauerinfusion erfolgen: 16,1 mg Chloroquinphosphat (10 mg Chloroquin) pro Kilogramm Körpergewicht als Infusion über 4 h, danach 8 mg Chloroquinphosphat (5 mg Chloroquin) pro kg Körpergewicht über 4 h in 12-stündigen Abständen bis zur Gesamtdosis von 40 bis 50 mg Chloroquinphosphat (25 bis 30 mg Chloroquin) pro kg Körpergewicht.

Dies entspricht folgenden Dosierungen: Siehe Tabelle

Resochin Injektion (50 mg Chloroquinphosphat/ml)		
Körpergewicht (kg)	1. Dosis (16,1 mg Chloroquinphosphat pro kg KG) (ml)	2. bis 5. Dosis alle 12 h (8 mg Chloroquinphosphat pro kg KG) (ml)
6	2	1
12,5	4	2
18,5	6	3
25	8	4
31	10	5
37,5	12	6
43,5	14	7
49,5	16	8
56	18	9
62	20	10
68,5	22	11
74,5	24	12
80,5	26	13
87	28	14
93	30	15
99,5	32	16

Hinweis

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion bedürfen ggf. einer Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Gabe erfolgt als intravenöse Injektion oder als Dauerinfusion.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder 4-Aminochinoline,
- Retinopathie und Gesichtsfeldeinschränkungen,
- Erkrankungen des blutbildenden Systems,
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus),
- Myasthenia gravis, sowie
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Da es bekannt ist, dass sich Resochin in der Leber anreichert, muss die Dosis für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ggf. angepasst werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Resochin wird teilweise über die Nieren ausgeschieden. Deshalb muss die Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ggf. angepasst werden.

Nierenversagen

Aufgrund fehlender Daten ist die Gabe von Resochin bei Patienten mit Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) nicht zu empfehlen.

Nervensystem

Patienten, die an Epilepsie leiden, sollten eine regelmäßige ärztliche Betreuung erhalten.

Metabolische Störungen

Resochin sollte bei Patienten mit Psoriasis oder Porphyrrie nicht angewendet werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei einigen Patienten führte Chloroquin zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls.

Resochin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit *kongenitaler oder nachgewiesener erworbener QT-Verlängerung und/oder* bekannten Risikofaktoren für die Verlängerung des QT-Intervalls, wie etwa:

- Herzerkrankungen, wie z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
- proarrhythmische Zustände, wie z.B. Bradykardie (< 50 bpm)
- ventrikuläre Dysrhythmien in der Vorgeschichte
- unbehandelte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie
- sowie während der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, welche das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)

da dies mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, manchmal mit tödlichem Ausgang, verbunden sein kann.

Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigenden Arzneimittelkonzentrationen zunehmen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitte 4.8 und 4.9). Bei Anzeichen einer kardialen Arrhythmie während der Behandlung mit Resochin sollte die Behandlung beendet und ein EKG abgeleitet werden.

Kardiomyopathie

Bei Patienten, die eine Chloroquin-Therapie erhielten, wurden Fälle von Kardiomyopathie berichtet, die zu Herzinsuffizienz, manchmal mit tödlichem Ausgang, führten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Bei Anzeichen und Symptomen einer Kardiomyopathie während der Behandlung mit Resochin sollte die Behandlung beendet werden.

Hypoglykämie

Es wurde gezeigt, dass Chloroquin schwere Hypoglykämien verursacht, einschließlich Bewusstseinsverlust, unabhängig davon, ob die Patienten mit Antidiabetika behandelt werden oder nicht. Dies kann lebensbedrohlich sein. Patienten, die mit Chloroquin behandelt werden, sollten vor dem Risiko einer Hypoglykämie und den damit verbundenen klinischen Anzeichen und Symptomen gewarnt werden. Patienten, die während der Behandlung mit Chloroquin klinische Symptome einer Hypoglykämie aufweisen, sollten ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren lassen und die Notwendigkeit einer Therapieanpassung prüfen lassen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Substanzen auf Resochin

- Antazida und Kaolin können die Resorption von Chloroquin verringern, deshalb sollten zwischen der Verabreichung von Antazida bzw. Kaolin und der Gabe von Chloroquin mindestens 4 Stunden verstreichen,



Resochin® Injektion 50 mg/ml

- Phenylbutazon erhöht das Risiko einer exfoliativen Dermatitis,
- Probenecid erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung,
- Kortikosteroid-Derivate können Myopathien und Kardiomyopathien verstärken,
- Resochin darf nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten mit hepatotoxischem Potential (z. B. Isoniazid, Amiodaron, Carbamazepin, Phenytoin, Phenothiazine und Ketoconazol) und MAO-Hemmstoffen (z. B. Tranylcypromin und Selegilin) verabreicht werden,
- Cimetidin kann die Ausscheidung von Chloroquin vermindern,
- Mefloquin und Bupropion können das Risiko von Krampfanfällen erhöhen,
- nach Metronidazol wurde eine akute dystonische Reaktion beobachtet,
- Penicillamin erhöht das Risiko schwerer hämatologischer, renaler oder kutaner Nebenwirkungen,
- Pyrimethamin und Sulfadoxin erhöhen deutlich das Risiko von Hautreaktionen.

Wirkung von Resochin auf andere Substanzen

- Verminderung der Antikörperbildung bei der Tollwutimpfung mit HDC-Impfstoff; ist eine gleichzeitige Tollwutimpfung unumgänglich, sollte diese Impfung intramuskulär erfolgen. Ein negativer Einfluss auf Routineimpfungen (Tetanus, Diphtherie, Masern, Poliomyelitis, Typhus und Tuberkulose) wurde nicht beobachtet,
- Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentration mit Glykosidintoxikation bei langfristiger Komedikation,
- Verstärkung der Wirkung von Folsäureantagonisten (Methotrexat),
- Verminderung der Wirkung von Neostigmin und Pyridostigminbromid,
- Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin,
- Verminderung der Resorption von Ampicillin (die Gabe von Ampicillin sollte mindestens 2 Stunden nach der Verabreichung von Chloroquin erfolgen),

- Verringerung der Praziquantel-Konzentration im Blut.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern/kardiale Arrhythmien verursachen können

Resochin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika sowie einige Antiinfektiva, da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9). Halofantrin sollte nicht mit Chloroquin angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft fällt eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Anwendung von Resochin Injektion aus, da bei schweren Malaria-Formen das Leben der Mutter bedroht ist. Zudem schädigt die Malaria den Feten. Es ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Bei deren Abschluss ist während der Behandlung sowie für drei Monate danach ein wirksamer Konzeptionsschutz einzuhalten.

Resochin Injektion darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, weil ca. 2 bis 4 % des Wirkstoffs in die Muttermilch übergehen und aufgrund der langen Halbwertszeit von Resochin Injektion mit einer Akkumulation im Säugling gerechnet werden muss. Bisher sind keine Schädigungen des Säuglings bekannt geworden, dennoch darf aufgrund der unzureichenden Erfahrungen nicht gestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann aufgrund von zentralnervösen Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrheitszuständen, Akkomodationsstörungen, Flimmern) auch bei bestimmungsge-

mäßigem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Therapiebeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten beobachteten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Sie treten vor allem bei Chloroquin-Plasmakonzentrationen über 250 µg/l auf.

Siehe Tabelle

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung

Die akute Vergiftung mit 3 bis 8 g Chloroquinphosphat (entsprechend 2 bis 5 g Chloroquin) kann infolge der lähmenden Wirkung auf das Herz, den Kreislauf und die Atmung in 1 bis 3 Stunden zum Tode führen. Symptome des Prodromalstadiums einer Chloroquinintoxikation sind Kopfschmerzen, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen. Nach einem Blutdruckabfall entwickelt sich ein Schockzustand mit Bewusstlosigkeit und Krämpfen, wenig später kommt es zu Atem- und Herzstillstand.

Akute Überdosierung mit Resochin kann dabei QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de Pointes Tachykardien verursachen.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie	Eosinophilie Methämoglobinämie	
Erkrankungen des Immunsystems				Medikamenteninduziertes Hypersensitivitätssyndrom berichtet mit Symptomen wie z. B. Fieber, bullöses Exanthem, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Husten und Eosinophilie, Pulmonale Eosinophilie	Allergische und anaphylaktische Reaktionen einschließlich Urtikaria und Angio-ödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit		Verschlimmerung einer Porphyrurie, Porphyrinurie	Erworbene Lipidose (Phospholipidose)	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen		Angstreaktionen	Psychotische Reaktionen		

Fortsetzung auf Seite 3



Resochin® Injektion 50 mg/ml

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems		Verwirrheitszustände, Schwindel, Kopfschmerzen, Tonusniedrigung, Schlafstörungen, Par- und Dysästhesien, Benommenheit, Schläfrigkeit	Krampfanfall, Periphere Neuropathie und Polyneuropathie		
Augenerkrankungen	Hornhauttrübungen, Sehstörungen, Beeinträchtigung des Farbensehens (reversibel)	passagere Akkomodationsstörungen	Retinopathie (irreversibel), Gesichtsfeldausfälle, Fimmerskotome		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörverlust, Tinnitus		
Herzkrankungen		Blutdruckabfall, Depression der T-Welle im EKG	Kardiomyopathien	EKG-Veränderungen	Atrioventrikulärer Block, QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen				
Leber- und Gallenerkrankungen			Einschränkung der Leberfunktion, Anstieg der Transaminasen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Haarausfall, Verschlimmerung einer Psoriasis, Pigmentstörungen an den Haaren (Ausbleichen oder Ergrauen der Haare), Photosensitivitätsreaktionen, Juckreiz, Pigmentstörungen an der Haut (dunkle Verfärbung der dem Licht ausgesetzten Haut), Verfärbung der Mundschleimhaut, Hautausschlag	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			myasthenisches Syndrom, Myopathien		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtsverlust				
Untersuchungen			Veränderte Laborwerte		

Bei schwerwiegender Intoxikation können ein verbreiteter QRS-Komplex, Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, QT-Verlängerung, atrioventrikulärer Block, ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes und Kammerflimmern auftreten.

Chronische Überdosierung

Eine chronische Überdosierung kann zu einer fatalen Kardiomyopathie führen. Wenn Anzeichen einer Kardiomyopathie auftreten, sollte die Behandlung mit Chloroquin sofort abgebrochen werden. Eine toxische Chlo-

roquin bedingte Kardiomyopathie kann reversibel verlaufen, wenn sie frühzeitig erkannt wird. Die chronische Überdosierung kann darüber hinaus zu einem vollständigen AV-Block führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein Antidot ist nicht bekannt. Zuerst sollte man, wenn zeitnah möglich, die sofortige Entfernung des Giftes durch Magenspülung versuchen. Danach muss frühzeitig eine Atem- und Kreislaufhilfe (Epinephrin) eingeleitet werden. Die Krämpfe sind durch Ben-

zodiazepine (Diazepam), Phenobarbital, notfalls durch periphere Muskelrelaxanzien bei künstlicher Beatmung zu unterdrücken. Die Hämodialyse ist zur Behandlung nicht geeignet. Eventuell muss eine ausgeprägte Hypokaliämie ausgeglichen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malaria-mittel, ATC-Code: P01BA01

Chloroquin gehört zur Gruppe der 4-Amino-chinolone, die zur Malariaebehandlung und Malariaphylaxe geeignet sind. Die Antimalariawirkung des Chloroquins wird u. a. über die Bindung von Chloroquin an Porphyrine erklärt, die zur Zerstörung bzw. Hemmung von asexuellen Formen nicht-resistenter Plasmodien in den Erythrozyten führt sowie die Entwicklung von Geschlechtsformen (Gametozyten) bei *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* und unreifer Formen von *P. falciparum* stört. Chloroquin ist außerdem in Kombination mit Emetin-Derivaten gegen extraintestinale Amoebiasis wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Chloroquin rasch und nahezu vollständig resorbiert. Es verteilt sich in unterschiedlicher Konzentration in den Geweben. Die maximalen Blutspiegel werden nach 3 h erreicht. Das Verteilungsvolumen ist groß. Im Vollblut ist der größere Teil des Chloroquins an zelluläre Elemente gebunden. Der im Plasma gefundene Anteil ist zu 50 bis 60 % an Plasmaproteine gebunden. Im Verlaufe einer Behandlung reichert sich das Chloroquin in den Organen an. In Herz, Lunge, Nieren und Leber wird mehr als das 10fache, in parenchymatösen Zellen das 100- bis 500fache und in pigmentierten Zellen bis zum 1000fachen der Plasmakonzentration gefunden. Die Ausscheidung aus den tiefen Kompartimenten erfolgt nur langsam. Die Halbwertszeit, berechnet aus einem Multikompartimentsystem, wird mit 30 bis 60 Tagen angegeben. 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 Malariaebehandlung werden Plasmaspiegel von 96 bis 192 µg/l benötigt.

Chloroquin wird zu 40 bis 70 % unverändert über die Nieren eliminiert. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber. Hauptmetabolit ist das Monodesethyl-chloroquin, das auch noch eine Antimalariawirkung zeigt. Es wird über die Galle und die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine regulär durchgeführten Studien zur systemischen Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität und Embryotoxizität verfügbar. Chloroquin ist bei der Ratte teratogen (verschiedene Missbildungen). In einer weiteren Studie induziert Chloroquin Augendefekte bei 47 % der pränatal exponierten Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach dem Öffnen der Ampulle bzw. nach Herstellung einer Lösung für die intravenöse Tropfinfusion ist Resochin Injektion zur sofortigen Anwendung bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 farblose Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel. (0214) 30 51 348
Fax (0214) 30 51 603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6070271.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

5. September 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt