

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxychloroquin axcount 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 (Tablette)

Weiß, runde, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit der Prägung „BL“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

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) sowie von diskoidem und systemischem Lupus erythematoses.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Diese Dosis sollte 6,5 mg/kg/Tag (berechnet anhand des idealen, nicht des tatsächlichen Körpergewichts) nicht überschreiten und beträgt entweder 200 mg oder 400 mg pro Tag.

Patienten, die 400 mg täglich erhalten können:

Die anfängliche Gabe von 400 mg täglich erfolgt in aufgeteilten Dosen. Wenn keine weitere Besserung mehr erkennbar ist, kann die Dosis auf 200 mg reduziert werden. Bei Nachlassen des Ansprechens sollte die Erhaltungsdosis auf 400 mg täglich erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden; die Dosis sollte 6,5 mg/kg/Tag (basierend auf dem Idealgewicht) nicht überschreiten. Die 200-mg-Tablette ist daher nicht zur Anwendung bei Kindern mit einem Idealgewicht von weniger als 31 kg geeignet.

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung und es dauert mehrere Wochen, bis sich seine therapeutische Wirkung einstellt. Leichte Nebenwirkungen hingegen können schon relativ früh auftreten. Sollte bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen innerhalb von sechs Monaten keine Besserung eintreten, so ist das Präparat abzusetzen. Bei Erkrankungen, die mit Lichtempfindlichkeit einhergehen, ist das Präparat nur in Zeiten maximaler Lichteinwirkung anzuwenden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Die Einnahme sollte zu einer Mahlzeit oder mit einem Glas Milch erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 4-Aminochinolin-Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorbestehende Makulopathie des Auges
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6.)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Visuelle Effekte

Bei Einhaltung der empfohlenen Tagesdosis ist eine Retinopathie sehr selten. Ein Überschreiten der empfohlenen Maximaldosis erhöht wahrscheinlich das Risiko einer Retinopathie und beschleunigt das Auftreten.

Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Hydroxychloroquin eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Danach muss die augenärztliche Untersuchung mindestens alle 12 Monate wiederholt werden.

Die Untersuchung muss einen Sehschärfetest, eine sorgfältige Ophthalmoskopie, Funduskopie und Gesichtsfelduntersuchung mit rotem Objekt sowie einen Farbsehtest einschließen.

In den folgenden Situationen sollte die Untersuchung häufiger und den Patientenbedürfnissen entsprechend erfolgen:
bei

- Gabe von Tagesdosen von über 6,5 mg/kg fettfreier Körpermasse. Eine Dosierung auf Basis des absoluten Körpergewichts könnte bei Übergewichtigen zu einer Überdosierung führen.
- Niereninsuffizienz
- einer Sehschärfe unter 6/8
- Patienten im Alter über 65 Jahre
- einer kumulativen Dosis über 200 g

Bei Auftreten von Pigmentveränderungen, Gesichtsfeldausfällen oder anderen Anomalitäten, die nicht durch Akkommodationsstörungen oder das Vorliegen von Hornhauttrübungen erklärbar sind, ist Hydroxychloroquin sofort abzusetzen. Die Patienten sind weiterhin auf ein mögliches Fortschreiten der Veränderungen zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Netzhaut schädigen (z.B. Tamoxifen), wird nicht empfohlen.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Sehstörungen, einschließlich einem beeinträchtigten Farbsehen, die Einnahme sofort abzubrechen und den verschreibenden Arzt zu informieren.

Kardiale Effekte

Es wurde bei mit Hydroxychloroquin behandelten Patienten über Fälle von Kardiomyopathie berichtet, die zu Herzinsuffizienz, teilweise mit tödlichem Verlauf, führten (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Eine klinische Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Kardiomyopathie wird daher empfohlen, und bei Auftreten einer Kardiomyopathie ist Hydroxychloroquin abzusetzen. Falls eine Erregungsleitungsstörung (Schenkelblock, AV-Block) oder eine biventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert wird, sollte eine chronische Toxizität in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht bei der Anwendung bei folgenden Erkrankungen

Hydroxychloroquin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel einnehmen, die okuläre oder dermale Nebenwirkungen verursachen können.

In den folgenden Fällen ist bei der Anwendung ebenfalls Vorsicht geboten:

- Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen und Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die diese Organe bekanntermaßen angreifen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion muss der Hydroxychloroquin-Spiegel im Plasma bestimmt und die Dosis entsprechend angepasst werden.
- Patienten mit schweren gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Erkrankungen.

Vorsicht ist zudem angeraten bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Chinin, mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, mit Porphyria cutanea tarda, die durch Hydroxychloroquin verstärkt werden kann, sowie bei Patienten mit Psoriasis, da Hydroxychloroquin offenbar das Risiko für Hautreaktionen erhöht.

Hämatologische Erkrankungen

Das Risiko einer Knochenmarkdepression ist gering, eine regelmäßige Blutbildkontrolle wird jedoch empfohlen, da über Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose, eine Abnahme der weißen Blutzellen und Thrombozytopenie berichtet wurde. Beim Auftreten von Veränderungen ist Hydroxychloroquin abzusetzen.

Toxische Effekte bei Kindern

Kleine Kinder sind besonders anfällig für die toxischen Effekte von 4-Aminochinolinen. Die Patienten sind daher anzuweisen, Hydroxychloroquin für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Hypoglykämie

Unter Hydroxychloroquin sind schwere Hypoglykämien, einschließlich Fälle von Bewusstseinsverlust, aufgetreten, die bei Patienten mit oder ohne antidiabetische Begleitmedikation lebensbedrohlich verlaufen können. Mit Hydroxychloroquin behandelte Patienten sind über das Risiko von Hypoglykämien und die damit einhergehenden klinischen Anzeichen und Symptome aufzuklären. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Hydroxychloroquin mit klinischen Symptomen vorstellig werden, die auf eine Hypoglykämie hindeuten, sollte der Blutzuckerspiegel gemessen und die Behandlung gegebenenfalls überdacht werden.

Muskuloskelettale Effekte

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung sollten die Skelettmuskelfunktion und Sehnenreflexe regelmäßig untersucht werden. Bei Auftreten von Schwäche ist das Arzneimittel abzusetzen.

Dermatologische Reaktionen

Es wurde über lebensbedrohliche Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) während der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet.

Die Patienten sind auf die entsprechenden Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht in den ersten Wochen der Behandlung.

Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS oder TEN (z. B. fortschreitender Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, ist die Behandlung mit Hydroxychloroquin abzusetzen.

SJS und TEN lassen sich am besten durch eine frühzeitige Diagnose und durch sofortiges Absetzen des verdächtigen Arzneimittels kontrollieren. Bei frühzeitigem Absetzen besteht eine bessere Prognose.

Wenn ein Patient unter Hydroxychloroquin SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Hydroxychloroquin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Extrapyramidale Störungen

Extrapyramidale Störungen könnten unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digoxin

Unter Hydroxychloroquin wurden erhöhte Digoxinspiegel im Plasma berichtet; bei Patienten, die gleichzeitig mit Digoxin behandelt werden, sind die Serum-Digoxinspiegel engmaschig zu überwachen.

Chloroquin

Einige der bei Chloroquin bekannten Wechselwirkungen können möglicherweise auch unter Hydroxychloroquin auftreten, wenngleich hierzu keine spezifischen Berichte vorliegen. Hierzu zählen: Potenzierung der direkten hemmenden Wirkung an den neuromuskulären Endplatten durch Aminoglykosid-Antibiotika; Hemmung der Hydroxychloroquin-Metabolisierung durch Cimetidin, wodurch sich die Plasmakonzentration des Antimalariamittels erhöhen kann; Antagonisierung der Wirkung von Neostigmin und Pyridostigmin; Reduktion der Antikörperbildung nach Erstimmunisierung mit in diploiden humanen Zellen gezüchtetem intradermale Tollwutimpfstoff.

Antazida

Antazida können die Resorption von Hydroxychloroquin ähnlich wie die von Chloroquin herabsetzen. Zwischen der Einnahme von Hydroxychloroquin und Antazida sollten daher mindestens 4 Stunden liegen.

Antidiabetika

Da Hydroxychloroquin die Wirkungen einer hypoglykämischen Therapie verstärken kann, kann es erforderlich sein, die Dosis von Insulin oder anderer Antidiabetika zu reduzieren.

Halofantrin

Halofantrin verlängert das QT-Intervall und sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Herzarrhythmien auslösen können, wozu auch Hydroxychloroquin gehört. Es könnte auch ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien bestehen, wenn Hydroxychloroquin zusammen mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln wie z. B. Amiodaron und Moxifloxacin angewendet wird.

Ciclosporin

Es wurde über erhöhte Ciclosporin-Spiegel im Plasma berichtet, wenn Ciclosporin zusammen mit Hydroxychloroquin verabreicht wurde.

Antimalariamittel

Hydroxychloroquin kann die Krampfschwelle senken. Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit anderen Malariamitteln, die bekanntermaßen die Krampfschwelle senken (z.B. Mefloquin), kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen.

Antiepileptika

Die Wirkung von Antiepileptika kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin ebenfalls reduziert sein.

Praziquantel

In einer Einzeldosis-Wechselwirkungsstudie hat sich gezeigt, dass Chloroquin die Bioverfügbarkeit von Praziquantel reduziert. Ob eine gleichzeitige Behandlung mit Hydroxychloroquin und Praziquantel eine ähnliche Wirkung hat, ist unbekannt. In Anbetracht der strukturellen und pharmakokinetischen Ähnlichkeiten zwischen Chloroquin und Hydroxychloroquin kann jedoch extrapoliert werden, dass Hydroxychloroquin eine ähnliche Wirkung besitzt.

Agalsidase

Wenn Hydroxychloroquin gemeinsam mit Agalsidase angewendet wird, besteht das theoretische Risiko einer Hemmung der intrazellulären α -Galactosidase-Aktivität.

Tamoxifen

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Netzhaut schädigen (z.B. Tamoxifen), wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen unzureichende klinische Daten zur Anwendung von Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft vor. Hydroxychloroquin ist plazentagängig. 4-Aminochinoline haben in therapeutischen Dosen zu einer Schädigung des Zentralnervensystems, darunter Ototoxizität (auditorische und vestibuläre Toxizität, kongenitale Taubheit), Retinablutung und abnormer Pigmentierung der Retina geführt.

In tierexperimentellen Studien wurde für Chloroquin, eine mit Hydroxychloroquin verwandte Substanz, bei hoher maternaler Exposition Reproduktionstoxizität gefunden (siehe Abschnitt 5.3). Hydroxychloroquin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Hydroxychloroquin wird beim Menschen in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Neugeborene sind für die toxischen Wirkungen von 4-Aminochinolinen besonders empfindlich. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der hohen Tagesdosen von Hydroxychloroquin ist mit einer Akkumulation zu rechnen. Hydroxychloroquin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Chloroquin, eine mit Hydroxychloroquin verwandte Substanz, negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Empfängnisverhütung

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin und für mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung ist eine Schwangerschaft strikt zu vermeiden.

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

Es wurde über Akkommodationsstörungen kurz nach Beginn der Behandlung berichtet; die Patienten sind im Hinblick auf ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu warnen. Diese Störungen klingen entweder von selbst ab, oder sie bilden sich nach Reduktion der Dosis oder Absetzen der Behandlung zurück.

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Verschwommenes Sehen durch Akkommodationsstörungen, die dosisabhängig und reversibel sind
	Gelegentlich	Retinopathien mit Pigmentveränderungen und Gesichtsfeldausfällen sind möglich; bei Einhaltung der empfohlenen Tagesdosis treten sie jedoch offenbar nur gelegentlich auf. Retinopathien im Anfangsstadium scheinen durch Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel zu sein. Mit fortschreitender Veränderung der Retina besteht auch nach Beendigung der Therapie das Risiko einer Progredienz. Patienten mit Retinaveränderungen können anfangs symptomlos sein oder partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. -abschwächungen vom parazentralen bzw. perizentralen Ring-Typ, temporale Skotome sowie ein beeinträchtigtes Farbensehen aufweisen. Veränderungen der Kornea wie Hornhautödeme und -trübungen wurden berichtet. Sie können asymptomatisch verlaufen oder aber Sehstörungen wie Lichthöfe, verschwommenes Sehen oder Photophobie verursachen. Diese Symptome können vorübergehend und nach Absetzen der Behandlung reversibel sein.
	Nicht bekannt	Es wurde über Fälle von potentiell irreversibler Makulopathie und Makuladegeneration berichtet (Einsetzen zwischen 3 Monate und mehreren Jahren nach der Behandlung mit Hydroxychloroquin).
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Pigmentveränderungen von Haut und Schleimhaut, Haarausbleichung, Alopezie. Diese Symptome bilden sich nach Absetzen der Behandlung normalerweise rasch zurück.
	Nicht bekannt	Bullöse Eruptionen einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Photosensibilität, exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP). Eine akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) muss von einer Psoriasis unterschieden werden, wenngleich Hydroxychloroquin auch Psoriasis-Eruptionen auslösen kann. Sie kann in Verbindung mit Fieber und Hyperleukozytose auftreten. Nach Absetzen des Arzneimittels ist der Verlauf im Allgemeinen günstig.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
	Häufig	Durchfall, Erbrechen. Diese Symptome klingen nach Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung gewöhnlich sofort ab.

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
	Nicht bekannt	Bei dieser Arzneimittelklasse wurde über Krampfanfälle berichtet. Extrapiramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Tremor (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Herzerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Eine Kardiomyopathie kann zu Herzinsuffizienz, teilweise mit tödlichem Verlauf, führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9). Bei Erregungsleitungsstörung (Schenkelblock, AV-Block) oder biventrikulärer Hypertrophie sollte eine chronische Toxizität in Erwägung gezogen werden. Nach Absetzen des Präparats bilden sich die Symptome möglicherweise zurück.
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Gelegentlich	Sensomotorische Störungen
	Nicht bekannt	Myopathien der Skelettmuskulatur oder Neuromyopathien, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führen. Nach Absetzen der Behandlung können sich die Myopathien zurückbilden, dies kann jedoch viele Monate dauern. Dämpfung der Sehnenreflexe und gestörte Nervenleitung.
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Nicht bekannt	Knochenmarkdepression, Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose, Leukopenie und Thrombozytopenie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Veränderungen in Leberfunktionstests
	Nicht bekannt	Fulminantes Leberversagen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hydroxychloroquin kann zur Auslösung oder Exazerbation einer Porphyrie führen.
	Häufig	Anorexie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Gelegentlich	Vertigo, Tinnitus
	Nicht bekannt	Hörverlust
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Affektlabilität
	Gelegentlich	Nervosität
	Nicht bekannt	Psychose

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 von 4-Aminochinolinen ist besonders bei Säuglingen gefährlich; bereits eine Dosis von 1–2 g kann tödlich sein.

Symptome

Symptome einer Überdosierung sind Kopfschmerzen, Sehstörungen, Herz-Kreislauf-Versagen, Krämpfe und Hypokaliämie. Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen, einschließlich QT-Verlängerung, Torsade de pointes, Kammertachykardie und Kammerflimmern mit nachfolgendem plötzlichem und frühem Atem- und Herzstillstand. Es ist eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich, da sich diese Symptome nach einer Überdosierung rasch entwickeln können.

Behandlung

Der Magen sollte sofort durch induziertes Erbrechen oder eine Magenspülung entleert werden. Feinpulverige Aktivkohle in der mindestens fünffachen Menge der Überdosierung kann eine weitere Resorption vermindern, wenn sie innerhalb von 30 Minuten nach der Überdosierung im Anschluss an die Magenspülung über die Magensonde verabreicht wird.

Bei einer Überdosierung sollte eine parenterale Gabe von Diazepam erwogen werden, da Diazepam erwiesenermaßen der Kardiotoxizität von Chloroquin entgegenwirkt.

Möglicherweise ist eine (künstliche) Beatmung erforderlich; bei Bedarf muss eine Intubation oder Tracheotomie in Erwägung gezogen werden. Schockzustände sind durch Flüssigkeitsgabe (ggf. mit Plasmaexpandern) und Überwachung des zentralen Venendrucks zu behandeln. In schweren Fällen ist die Verabreichung von Dopamin in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die die akute Phase überleben und danach symptomfrei sind, müssen mindestens 6 Stunden lang engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel, Aminoquinoline
ATC-Code: P01BA02

Wirkmechanismus

Malariamittel wie Chloroquin und Hydroxychloroquin besitzen verschiedene pharmakologische Eigenschaften, die zu ihrer therapeutischen Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen beitragen können; die Rolle dieser einzelnen Wirkungen ist jedoch nicht bekannt. Zu diesen Wirkungen zählen die Interaktion mit Sulfhydrylgruppen, die Modulation von Enzymaktivitäten (darunter Phospholipase, NADH/Cytochrom-C-Reduktase, Cholinesterase, Proteasen und Hydrolasen), die Bindung an DNA, die Stabilisierung lysosomaler Membranen, die Hemmung der Prostaglandinbildung, die Chemotaxis und Phagozytose polymorphkerniger Zellen, eine mögliche Beeinflussung der Bildung von Interleukin-1 durch Monozyten und die Hemmung der Superoxid-Freisetzung durch Neutrophile.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Hydroxychloroquin rasch und fast vollständig resorbiert. In einer Studie betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration von Hydroxychloroquin nach einer einzelnen Dosis von 400 mg bei gesunden Probanden 53–208 ng/ml und lag im Mittel bei 105 ng/ml. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration betrug 1,83 Stunden.

Verteilung

Muttersubstanz und Metaboliten weisen im Körper ein großes Verteilungsvolumen auf.

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird auf ähnliche Weise metabolisiert wie Chloroquin.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma variierte abhängig von der Zeit nach der Verabreichung wie folgt: 5,9 Stunden (C_{\max} bis 10 Stunden), 26,1 Stunden (10-48 Stunden) und 229 Stunden (48-504 Stunden). Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über den Harn; in einer Studie wurden innerhalb von 24 Stunden 3% der verabreichten Dosis auf diesem Weg gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine tierexperimentellen Studien zum kanzerogenen Potenzial von Hydroxychloroquin vor. Ein mutagenes Potenzial konnte nicht ausgeschlossen werden.

Hydroxychloroquin ist plazentagängig und kann zu Organschäden beim Fetus führen. In Studien mit Mäusen und Affen führte Chloroquin, eine mit Hydroxychloroquin verwandte Substanz, zu transplazentalem Transfer und zur Akkumulation in der Nebennierenrinde und in der Netzhaut. Hohe mütterliche Chloroquin-Dosen waren bei Ratten fetotoxisch und führten zu Anophthalmus und Mikrophthalmus. In Studien an Ratten verminderte Chloroquin die Testosteronausschüttung sowie das Hoden- und Nebenhodengewicht und führte zur Bildung von abnormalen Spermien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 6000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC-Blisterpackung, Packungen zu 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axcount Generika GmbH
Max-Planck-Straße 36 d
61381 Friedrichsdorf
Tel.: 06172-17940-00
Fax: 06172-17940-40

8. ZULASSUNGSNUMMER

99584.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig