

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxychloroquin Aristo 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

Hydroxychloroquin Aristo sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit der Prägung „200“ und auf der anderen Seite glatt.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hydroxychloroquin Aristo wird bei Erwachsenen angewendet zur:

- Prophylaxe und Behandlung von unkomplizierter Malaria, verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und Chloroquin-empfindlichem *P. falciparum* (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1);
- symptomatischen Behandlung der rheumatoiden Arthritis;
- Behandlung des diskoiden Lupus erythematoses und systemischen Lupus erythematoses.

Hydroxychloroquin Aristo wird bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  Jahren ( $\geq 35$  kg) angewendet zur:

- Behandlung des diskoiden Lupus erythematoses;
- Behandlung des systemischen Lupus erythematoses;
- Prophylaxe und Behandlung von unkomplizierter Malaria, verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* und Chloroquin-empfindlichem *P. falciparum*.

Offizielle Leitlinien und örtliche Informationen über die Prävalenz der Resistenz gegen Malariamittel sollten berücksichtigt werden. Zu den offiziellen Leitlinien zählen üblicherweise die Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Gesundheitsbehörden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Alle Dosisempfehlungen beziehen sich auf die Menge an Hydroxychloroquinsulfat und nicht auf die Menge an Hydroxychloroquinbase. Die Dosierung sollte nach dem Körpergewicht gewählt werden, wobei bei Übergewichtigen nicht das tatsächliche, sondern das ideale Gewicht zugrunde gelegt werden soll. Eine auf dem tatsächlichen Gewicht beruhende Dosis könnte bei Übergewichtigen zu einer Überdosierung führen.

##### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

##### Malariaprophylaxe bei Erwachsenen

Die Dosis sollte einmal pro Woche am gleichen Wochentag verabreicht werden. Die Prophylaxe sollte eine Woche vor Reiseantritt in das Malariagebiet begonnen und über mindestens 4 Wochen nach Verlassen der Region fortgeführt werden. Erwachsene: 400 mg (2 Tabletten) einmal wöchentlich.

##### Malariabehandlung bei Erwachsenen

Initial 800 mg (4 Tabletten), 6 Stunden später 400 mg (2 Tabletten) und dann 400 mg (2 Tabletten) täglich für 2 Tage, bzw. 3 Tage bei Personen mit einem Körpergewicht über 60 kg. Bei dokumentierten Infektionen mit *Plasmodium ovale* und/oder *Plasmodium vivax* sollte zusätzlich Primaquinphosphat gegeben werden, um eine eradikative Behandlung zu erzielen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Erwachsene und Jugendliche: Initial 400–600 mg täglich. Erhaltungsdosis 200–400 mg täglich.

Erhaltungsdosis:

Körpergewicht	Filmtabletten pro Tag
30–49 kg	eine Tablette pro Tag
50–64 kg	eine Tablette, jeden 2. Tag
	zwei Tabletten (ein- oder zweimal täglich)
$\geq 65$ kg	zwei Tabletten pro Tag (ein- oder zweimal täglich)

##### Behandlung des diskoiden Lupus erythematoses

Erwachsene: Initial 400–600 mg täglich. Erhaltungsdosis 200–400 mg täglich.

Erhaltungsdosis:

Körpergewicht	Hydroxychloroquin in mg/Tag
30–49 kg	200 mg
50–64 kg	200 mg, jeden 2. Tag 400 mg
$\geq 65$ kg	400 mg

##### Behandlung des systemischen Lupus erythematoses

Erwachsene: Initial 400–600 mg täglich. Erhaltungsdosis 200–400 mg täglich.

Erhaltungsdosis:

Körpergewicht	Hydroxychloroquin in mg/Tag
30–49 kg	200 mg
50–64 kg	200 mg, jeden 2. Tag 400 mg
$\geq 65$ kg	400 mg

##### Kinder und Jugendliche

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, die 6,5 mg/kg/Tag auf Grundlage des idealen Körpergewichts nicht überschreiten sollte. Hydroxychloroquin Aristo darf bei Kindern im Alter von  $< 6$  Jahren ( $< 35$  kg) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Malariaprophylaxe

Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren ( $\geq 35$  kg): Kinder erhalten eine Dosis von 6,5 mg/kg/Tag einmal pro Woche stets am gleichen Wochentag. Die Prophylaxe sollte zwei Wochen vor Exposition begonnen und nach Verlassen des Malariagebietes über mindestens 4 Wochen fortgeführt werden.

Die Dosis sollte 6,5 mg/kg/Tag auf Grundlage des idealen Körpergewichts nicht überschreiten. Die Tablette zu 200 mg ist daher für die Anwendung bei Kindern im Alter von  $< 6$  Jahren mit einem idealen Körpergewicht von unter 35 kg nicht geeignet.

In Regionen, in denen Infektionen mit *Plasmodium ovale* und/oder *Plasmodium vivax* endemisch sind, ist eine gleichzeitige Prophylaxe mit Primaquinphosphat während der letzten beiden Wochen oder unmittelbar nach Abschluss der Prophylaxe mit Hydroxychloroquin empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.4).

##### Malariabehandlung

Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren ( $\geq 35$  kg): Während der 2 Behandlungstage sollte eine maximale Behandlungsdosis von 30 mg/kg auf Grundlage des idealen Körpergewichts entsprechend den folgenden Anweisungen verabreicht werden:

Initial: 13 mg/kg (nicht über 800 mg)

Zweite Dosis: 6,5 mg/kg (nicht über 400 mg)

6 Stunden später

Dritte Dosis: 6,5 mg/kg (nicht über 400 mg)

24 Stunden nach der ersten Dosis

Vierte Dosis: 6,5 mg/kg (nicht über 400 mg)

48 Stunden nach der ersten Dosis

Bei dokumentierten Infektionen mit *Plasmodium ovale* und/oder *Plasmodium vivax* sollte zusätzlich Primaquinphosphat gegeben werden, um eine komplette radikale Behandlung zu erzielen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Diskoider Lupus erythematoses und systemischer Lupus erythematoses

Kinder im Alter von über 6 Jahren ( $\geq 35$  kg): 5–6,5 mg/kg/Tag oder 400 mg/Tag (in jedem Fall die geringere Menge). Die Dosis sollte 6,5 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Für die Erhaltungstherapie sollte grundsätzlich die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um die Toxizität auf ein Mindestmaß zu beschränken.

##### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten unzerkaut zu einer Mahlzeit oder mit einem Glas Milch eingenommen werden.

Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren ( $\geq 35$  kg) sollten nicht länger als 6 Monate mit Hydroxychloroquin behandelt werden.

Bei Kindern sollte eine langfristige Behandlung zur Malariaprophylaxe vermieden werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Psoriasis;
- Retinopathie, Makulopathie;
- Gesichtsfeldveränderungen jeglicher Genese;
- neurogene Hörschädigung;
- Überempfindlichkeit gegen Hydroxychinolin, 4-Aminochinolin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile;
- Myasthenia gravis;
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems;
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus).

Hydroxychloroquin darf nicht bei Kindern im Alter von  $< 6$  Jahren ( $< 35$  kg) angewendet werden.

Hydroxychloroquin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (Ausnahme: Anwendungsgebiet Malaria, siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Hydroxychloroquin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Malaria:** Hydroxychloroquin ist nicht wirksam gegen Chloroquin-resistente Stämme von *P. falciparum* und präerythrozytäre Stadien von *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*. Zur Vermeidung von Rezidiven sowie in Anbetracht der Aktivität gegen präerythrozytäre Leberstadien (Hypnozoiten) muss Hydroxychloroquin bei der terminalen Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit *Plasmodium ovale* und/oder *Plasmodium vivax* mit Primaquinoxinphosphat kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

Kleine Kinder sind besonders anfällig für eine Intoxikation mit 4-Aminochinolin; die Patienten sind daher anzuweisen, Hydroxychloroquin Aristo für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Vor direktem Sonnenlicht schützen.

Bei Patienten unter Behandlung mit Hydroxychloroquin wurde über Fälle von Kardiomyopathie berichtet, teilweise mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Eine klinische Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Kardiomyopathie wird empfohlen, und Hydroxychloroquin Aristo sollte bei Entwicklung einer Kardiomyopathie abgesetzt werden. 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 Patienten mit/während:

- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion;
- Bei solchen Patienten sowie bei Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die diese Organe angreifen können, kann eine Dosisverminderung erforderlich sein. Für diese Dosisverminderung können keine festen Richtlinien bereitgestellt werden.
- schweren gastrointestinalen Erkrankungen;
- neurologischen Erkrankungen;
- hämatologischen Erkrankungen;
- Überempfindlichkeit gegen Chinin;
- kardialen Erregungsleitungsstörungen;
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel;
- Porphyrie;
- Epilepsie;
- gleichzeitiger potentiell nephro- oder hepatotoxischer Therapie;
- vorbestehender Psoriasis;
- der Schwangerschaft (Anwendungsgebiet Malaria).

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 von Hypoglykämien und die entsprechenden klinischen Anzeichen und Symptome aufgeklärt werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit

Hydroxychloroquin mit klinischen, auf eine Hypoglykämie hindeutenden Symptomen vorstellig werden, sollte der Blutzuckerspiegel gemessen und die Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo gegebenenfalls überdacht werden.

Hydroxychloroquin Aristo sollte wegen des Risikos einer medikamentös induzierten Dermatitis nicht mit Präparaten, die Goldsalze oder Phenylbutazon enthalten, kombiniert werden.

Die Behandlungsdauer sollte drei Jahre nicht überschreiten, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt die Risiken.

Vor einer Langzeitbehandlung und während des gesamten Therapieverlaufs sollte mindestens alle 3 Monate eine ophthalmologische Untersuchung beider Augen einschließlich Funduskopie (Sehschärfe, zentrales Gesichtsfeld, Farbsehen) erfolgen. Kinder sollten grundsätzlich von einem Ophthalmologen untersucht werden. Patienten mit einer Sehschärfe unter 0,8 und Patienten im Alter von über 65 Jahren sollten vor Behandlungsbeginn von einem Ophthalmologen untersucht werden.

In den folgenden Situationen sind regelmäßige Augenuntersuchungen (alle 3–6 Monate) erforderlich:

- Tagesdosen von über 6,5 mg/kg ideales Körpergewicht (fettfreie Körpermasse); eine Dosierung auf Grundlage des absoluten Körpergewichts kann bei Übergewichtigen zu einer Überdosierung führen (siehe Abschnitt 4.2)
- kumulative Dosen von über 200 g
- Patienten mit Niereninsuffizienz
- ältere Patienten
- Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen

Falls Sehstörungen (Sehschärfe und Farbsehen) auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und der Patient sorgfältig auf eine mögliche Exazerbation überwacht werden. Veränderungen der Retina (und Sehstörungen) können selbst nach Absetzen der Behandlung weiter fortschreiten (siehe Abschnitt 4.8).

Die retinale Toxizität ist weitgehend dosisabhängig. Bei Tagesdosen von bis zu 6,5 mg/kg Körpergewicht ist das Risiko einer Retinaschädigung niedrig. Wird die empfohlene Tagesdosis jedoch überschritten, so steigt das Risiko einer retinalen Toxizität deutlich an. Im Fall einer Retinopathie muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Vor Beginn und während einer langfristigen Behandlung sind regelmäßige hämatologische Kontrollen in zweimonatlichen Abständen erforderlich; die Abstände sind auf Grundlage der Kontrolluntersuchungen des Patienten zu bestimmen. Bei auffälligen Befunden sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung sollten bei jedem Termin die Muskelfunktion und Sehnenreflexe beurteilt werden. Falls sich eine Schwäche entwickelt, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Patienten mit Epilepsie sollten regelmäßig ärztlich überwacht werden.

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung, und es kann einige Wochen dauern, bis sich bei der Behandlung der rheumatoïden Arthritis bzw. des systemischen Lupus erythematodes eine therapeutische Wirkung zeigt. Nebenwirkungen können schon sehr früh auftreten. Der Behandlungserfolg kann frühestens nach 4 bis 12 Wochen beurteilt werden.

Sollte nach 6 Monaten keine Besserung eingetreten sein, ist die Behandlung zu beenden.

#### 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.

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo kann es zu extrapyramidalen Störungen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

In Ländern mit bekannter Chloroquin-Resistenz sollte Hydroxychloroquin Aristo in Kombination mit anderen Malariamitteln angewendet werden.

#### Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittel-exanthem 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.

#### Hepatotoxizität

Bei Patienten unter Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo wurden schwere Fälle von arzneimittelinduzierten Leberschäden (DILI), einschließlich hepatozellulären Schäden, cholestatischen Leberschäden, akuter Hepatitis, gemischten hepatozellulären/cholestatischen Leberschäden und fulminantes Leberversagen (darunter Todesfälle), berichtet.

Zu den Risikofaktoren können bereits existierende Lebererkrankungen, krankheitsbegünstigende Faktoren wie Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Mangel oder gleichzeitige Einnahme leberschädigender Medikamente gehören.

Bei Patienten, die Symptome melden, die auf einen Leberschaden hindeuten können,

müssen unverzüglich klinische Bewertungen und Messungen durchgeführt werden. Bei Patienten mit erheblichen Abweichungen der Leberfunktionen (siehe Abschnitt 4.8), sollten Ärzte den Nutzen gegen das Risiko für die Therapiefortsetzung abwägen.

#### Reaktivierung von Hepatitis B

Bei Patienten unter Behandlung mit Hydroxychloroquin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wurde eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus gemeldet.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Behandlung mit Hydroxychloroquin und Digoxin kann zu erhöhten Digoxin-Spiegeln im Serum führen. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte engmaschig kontrolliert werden.

Hydroxychloroquin kann die Wirkung einer hypoglykämischen Therapie verstärken und es kann eine Verminderung der Dosis von Insulin oder anderer Antidiabetika erforderlich sein.

Halofantrin verlängert das QT-Intervall und sollte nicht gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die kardiale Arrhythmien hervorrufen könnten, wozu möglicherweise auch Hydroxychloroquin gehört. Es könnte darüber hinaus ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien bestehen, wenn Hydroxychloroquin zusammen mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln angewendet wird, z. B. Amiodaron und Moxifloxacin.

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

Hydroxychloroquin kann die Krampfschwelle herabsetzen. Bei gemeinsamer Gabe von Hydroxychloroquin und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Substanzen (z. B. Mefloquin) kann sich das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.

Die Wirksamkeit einiger Antikonvulsiva kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin beeinträchtigt sein.

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.

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

Da es vermehrt zu Nebenwirkungen kommen könnte, sollte während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo auf so genannte Basistherapeutika verzichtet werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer exfoliativen Dermatitis steigt, wenn während der Be-

handlung mit Hydroxychloroquin Aristo Phenylbutazon angewendet wird.

Hydroxychloroquin Aristo sollte nicht zusammen mit hepatotoxischen Substanzen (Vorsicht bei Alkohol in großen Mengen) und MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Kombination von Hydroxychloroquin Aristo und Probenecid oder Indometacin erhöht das Risiko einer Sensibilisierung und Retinopathie.

Bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroid-Derivaten können Myopathien oder Kardiomyopathien verstärkt werden.

Die Kombination von Hydroxychloroquin Aristo und Aminoglykosiden kann zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade führen.

Die Kombination von Hydroxychloroquin Aristo und Pyrimethamin/Sulfadoxin erhöht das Risiko von Hautreaktionen signifikant.

Bei gemeinsamer Anwendung von Hydroxychloroquin Aristo mit einem der folgenden Arzneimittel kann deren Wirkung beeinflusst werden:

- Folsäureantagonisten (Methotrexat) werden in ihrer Wirkung verstärkt.
- Die Resorption von Ampicillin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydroxychloroquin Aristo vermindert sein.
- Die Wirkung von Neostigmin oder Pyridostigmin kann bei gemeinsamer Gabe mit Hydroxychloroquin Aristo verringert sein.

Antazida können die Resorption von Hydroxychloroquin Aristo vermindern. Zwischen der Einnahme von Antazida und der Einnahme von Hydroxychloroquin Aristo sollte ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden eingehalten werden.

Cimetidin kann die Ausscheidung von Hydroxychloroquin Aristo verzögern.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden unter Therapie mit Chloroquinphosphat beobachtet. Da diese Substanz eine strukturelle Ähnlichkeit mit Hydroxychloroquin Aristo aufweist, sind diese Wechselwirkungen nicht auszuschließen:

- Nach Anwendung von Metronidazol wurde eine akute dystone Reaktion beobachtet.
- Penicillamin kann das Risiko von hämatologischen und/oder renalen Nebenwirkungen sowie von Hautreaktionen erhöhen.

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Daten einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie einschließlich 2045 Schwangerschaften mit Einnahme von Hydroxychloroquin weisen auf ein leicht erhöhtes relatives Risiko von angeborenen Fehlbildungen in Verbindung mit der Einnahme von Hydroxychloroquin im ersten Trimester (112 Fälle)

hin. Bei einer Tagesdosis von  $\geq 400$  mg betrug das relative Risiko 1,33 (95 % CI, 1,08–1,65). Bei einer Tagesdosis von  $< 400$  mg betrug das relative Risiko 0,95 (95 % CI, 0,60–1,50).

Tierstudien mit dem struktur-ähnlichen Chloroquin zeigten eine Reproduktionstoxizität bei hoher Exposition der Mutter (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen passiert Hydroxychloroquin die Plazentaschranke und die Blutkonzentrationen beim Fötus sind ähnlich wie die mütterlichen Blutkonzentrationen.

Hydroxychloroquinsulfat sollte während der Schwangerschaft vermieden werden, mit Ausnahme eines ärztlichen Urteils, dass der individuelle potenzielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt. Wenn die Behandlung mit Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft notwendig ist, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Unter einer Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft sollte das Sicherheitsprofil des Hydroxychloroquins, insbesondere ophthalmologische Nebenwirkungen, bei der Überwachung des Kindes berücksichtigt werden.

Vor Beginn einer Behandlung von rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematoses mit Hydroxychloroquin Aristo ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Hydroxychloroquin Aristo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

#### Kontrazeption

Während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der Behandlung ist eine Schwangerschaft strikt zu vermeiden.

#### Malariaprophylaxe und -behandlung

Hydroxychloroquin Aristo kann in allen Schwangerschaftsstadien für die Malariaprophylaxe und -behandlung angewendet werden, da Malaria selbst eine Schädigung des Fötus verursachen kann.

#### Stillzeit

#### Malariaprophylaxe und -behandlung

Der Nutzen des Stillens muss gegen die potentiellen Risiken für das Kind abgewogen werden.

Hydroxychloroquin wird beim Menschen in sehr geringen Mengen (2–4 %) in die Muttermilch ausgeschieden. Neugeborene sind für die Wirkung von 4-Aminochinolin besonders empfindlich. Bei Anwendung als Malariaprophylaxe reicht die in der Muttermilch enthaltene Menge nicht aus, um das Kind vor Malaria zu schützen.

#### Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses

Angesichts der langen Halbwertszeit und der hohen Tagesdosierung von Hydroxychloroquin ist mit einer Anreicherung des Wirkstoffs zu rechnen.

Hydroxychloroquin Aristo soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Hydroxychloroquin auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an Ratten verminderte Chloroquin, eine mit Hydroxychloroquin verwandte Substanz, die Testosteronausschüttung sowie das Hoden- und

Nebenhodengewicht und führte zu abnormalen Spermien.

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

In Anbetracht der Nebenwirkungen (Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen) kann Hydroxychloroquin Aristo einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

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).

Die meisten beobachteten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Sie treten überwiegend bei einer Plasmakonzentration von mehr als 250 µg/l auf.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art und bei 10–20 % der Patienten zu beobachten. Nebenwirkungen können spontan oder nach einer Dosisreduktion abklingen und lassen sich normalerweise mit Hilfe der empfohlenen Kontrolluntersuchungen verhindern.

Die Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel, doch wurden auch irreversible Nebenwirkungen beobachtet (z. B. Taubheit, Gesichtsfeldausfälle).

Bei Patienten mit Psoriasis scheint das Risiko schwerer Hautreaktionen höher zu sein.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

##### Selten

- Knochenmarkdepression
- Blutbildveränderungen wie Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie und aplastische Anämie

Während der Behandlung mit Chloroquinphosphat wurden in sehr seltenen Fällen eine erworbene Methämoglobinämie sowie eine Eosinophilie mit eosinophilen Infiltraten im Gewebe (hauptsächlich der Lunge) beobachtet. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen auch bei Hydroxychloroquin Aristo nicht auszuschließen.

#### Erkrankungen des Immunsystems

##### Häufigkeit nicht bekannt

- Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

##### Häufig

- Anorexie

##### Häufigkeit nicht bekannt

- Hypoglykämie
- Hydroxychloroquin kann eine Porphyrie verschlimmern.

#### Psychiatrische Erkrankungen

##### Häufig

- Affektlabilität

##### Gelegentlich

- Nervosität, Insomnie oder Parästhesie

##### Häufigkeit nicht bekannt

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

##### Häufig

- Kopfschmerzen

##### Gelegentlich

- Schwindel, Verwirrtheit, Benommenheit

##### Häufigkeit nicht bekannt

- Konvulsionen, epileptische Anfälle, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Akathisie oder Tremor

#### Augenerkrankungen

##### Häufig

- Verschwommenes Sehen als Folge von Akkommodationsstörungen, dosisabhängig und reversibel

##### Gelegentlich

- Retinopathie mit verstärkter Pigmentierung im Zentrum der Makula und Sehestörungen (Frühformen einer Retinopathie sind nach unmittelbarem Absetzen von Hydroxychloroquin normalerweise reversibel. Mit fortschreitender Veränderung der Retina besteht das Risiko einer Progredienz auch nach Beendigung der Therapie.) Patienten mit Veränderungen der Retina können anfangs keinerlei Symptome zeigen oder partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. -abschwächungen sowie ein beeinträchtigtes Farbsehen aufweisen. Die Gesichtsfeldabschwächung kann vom parazentralen oder perizentralen Ring-Typ sein, wobei die Symptome auch temporär auftreten können.

##### Häufigkeit nicht bekannt

- Veränderungen der Kornea wie Hornhauttrübung und Hornhautödem können asymptomatisch verlaufen oder aber Sehestörungen verursachen wie Gesichtsfeldeinschränkung, verschwommenes Sehen oder Photophobie. Diese Symptome können vorübergehend oder nach Absetzen von Hydroxychloroquin Aristo reversibel sein.

Insbesondere während einer Langzeitbehandlung kann es zu irreversiblen Retinopathien mit Beeinträchtigung des Farbsehens in frühen Stadien sowie Pigmentierung, Skotomen, Flimmerskotomen und Verlust des Sehvermögens in späteren Stadien kommen. Die Inzidenz von durch Hydroxychloroquin induzierten Retinopathien hängt von der täglichen Dosis ab. Bei strenger Einhaltung der täglichen Dosis (6,5 mg/kg Körpergewicht oder weniger unter Langzeitbehandlung bei normaler Nierenfunktion) wurden nur wenige Fälle von Retinaveränderungen verzeichnet.

- Es wurde über Fälle einer potentiell irreversiblen Makulopathie und Makuladegeneration berichtet.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

##### Gelegentlich

- Vertigo
- Tinnitus

##### Häufigkeit nicht bekannt

- Hörverlust

#### Herzkrankungen

##### Selten

- Kardiomyopathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.4), auch mit tödlichem Ausgang. Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo kann es zu EKG-Veränderungen (wie Depression der T-Welle) kommen.
- Eine chronische Intoxikation sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) oder biventrikuläre Hypertrophien entwickeln. Unter Behandlung mit Chloroquinphosphat wurden kardiovaskuläre Probleme (wie Hypotonie) beobachtet, deren Auftreten wegen der strukturellen Ähnlichkeit beider Wirkstoffe auch unter Hydroxychloroquin Aristo nicht ausgeschlossen werden kann.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

##### Sehr häufig

- Übelkeit
- Bauchschmerzen

##### Häufig

- Diarrhoe einschließlich Gewichtsabnahme
- Flatulenz
- Erbrechen

Diese Symptome klingen üblicherweise ab, nachdem die Dosis reduziert oder Hydroxychloroquin Aristo abgesetzt wurde.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

##### Gelegentlich

- Abnorme Leberfunktionswerte
- Auslösung oder Verstärkung einer Leberfunktionsstörung (Veränderung der Leberenzyme und Bilirubinwerte)

##### Häufigkeit nicht bekannt

- Arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI) einschließlich hepatozellulären Schäden, cholestatischen Leberschäden, akuter Hepatitis, gemischten hepatozellulären/cholestatischen Leberschäden und fulminantes Leberversagen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

##### Häufig

- Hautausschlag
- Pruritus (bei ungefähr 40 % der Patienten mit Lupus erythematodes beobachtet)

##### Gelegentlich

- Alopezie
- Pigmentveränderungen von Haut und Schleimhaut (Dunkelfärbung der Haut nach Exposition gegenüber Sonnenlicht)
- Verfärbung der Haare

Diese Symptome bilden sich normalerweise nach Absetzen der Behandlung rasch zurück.

##### Selten

- Angioödem
- Bullöse Eruptionen
- Urtikaria

### Sehr selten

- Stevens-Johnson-Syndrom
- Exfoliative Dermatitis
- Arzneimittellexantherm mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
- Toxische epidermale Nekrolyse
- Erythema multiforme
- Photosensibilität
- Akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) (diese muss von einer Psoriasis unterschieden werden), die mit Fieber und Leukozytose assoziiert sein kann; nach Abbrechen der Behandlung ist der Verlauf generell günstig. Selten kann es zu einer Exazerbation einer Porphyria cutanea tarda mit Porphyrinurie oder einer Exazerbation einer Psoriasis kommen.

### Häufigkeit nicht bekannt

- Auslösen einer Psoriasis-Eruption
- Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs)

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

#### Häufig

- Sensomotorische Störungen

### Häufigkeit nicht bekannt

- Myopathien der Skelettmuskulatur oder Neuromyopathien, die zu einer progredienten Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führen. Diese Myopathien können sich nach Behandlungsende zurückbilden, was aber häufig mehrere Monate dauert.
- Dämpfung der Sehnenreflexe, Reizleitungsstörungen

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

#### Sehr selten

- Unter Langzeittherapie mit der strukturell ähnlichen Substanz Chloroquinphosphat ist es zu einer reversiblen Phospholipidose (gesteigerte Anreicherung intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Phospholipidose der Nieren gekommen. Angesichts der strukturellen Ähnlichkeit kann eine solche Nebenwirkung auch unter Hydroxychloroquin Aristo auftreten. Eine bereits beeinträchtigte Nierenfunktion kann in diesem Fall verschlechtert 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](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Toxische Dosis

Erwachsene: über 20 mg Chloroquin/kg Körpergewicht  
 Kinder: über 10 mg Chloroquin/kg Körpergewicht

Eine Überdosierung von 4-Aminochinolinen ist gefährlich, vor allem bei Kindern: Bereits eine Dosis von 1–2 g kann tödlich sein.

### Symptome

Eine Überdosierung kann zum Schock mit respiratorischem Kollaps und Kreislaufzusammenbruch führen. Als Symptome können Kopfschmerzen, Sehstörungen, Herzkreislaufkollaps, Konvulsionen, Hypokaliämie, Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen, darunter QT-Verlängerung, Torsade de pointes, Kammertachykardie und Kammerflimmern, mit nachfolgendem plötzlichem Atem- und Herzstillstand auftreten, das tödlich enden kann. Es ist eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich, da sich diese Symptome nach einer Überdosierung schnell entwickeln können.

### Behandlung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es sollte eine sofortige Entleerung des Magens durch induziertes Erbrechen oder Magenspülung vorgenommen werden. Aktivkohle kann eine weitere Resorption verhindern, wenn sie nach der Magenspülung mit der Magensonde appliziert wird. Sie sollte möglichst nicht später als 30 Minuten nach der Einnahme einer Überdosis verabreicht werden.

Darüber hinaus sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Eine parenterale Gabe von Diazepam sollte erwogen werden, da Diazepam erwiesenermaßen der Kardiotoxizität von Chloroquin entgegenwirkt. Bei Bedarf müssen eine Unterstützung der Atmung und eine Schockbehandlung eingeleitet werden.

Eine Hämodialyse ist ungeeignet. Eine ausgeprägte Hypokaliämie muss gegebenenfalls korrigiert werden.

Ist die akute Phase abgeklungen und bleibt der Patient symptomfrei, muss über mindestens 6 Stunden eine engmaschige Überwachung erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malaria-mittel – Aminochinoline, ATC-Code: P01BA02

Hydroxychloroquin ist wirksam bei der Behandlung/Prophylaxe von unkomplizierter Malaria, die durch *P. vivax* und *P. ovale* oder *P. malariae* verursacht wurde. Es handelt sich darüber hinaus um eine entzündungshemmende/antirheumatische Substanz mit langsamer Wirkung. Hydroxychloroquin (4-Aminochinolin) ist ein Malariamittel, das eine rasche schizontozide Wirkung im Blut in Kombination mit einer gewissen gametoziden Aktivität aufweist.

Hydroxychloroquin besitzt verschiedene pharmakologische Eigenschaften, die zu seiner therapeutischen Wirkung beitragen. Diese umfassen: Interaktion mit Sulfhydrylgruppen, Modulation von Enzymaktivitäten (darunter Phospholipase, NADH/Cytochrom-C-Reduktase, Cholinesterase, Proteasen und Hydrolasen), Bindung an DNA, Stabilisierung lysosomaler Membranen, Hemmung der Prostaglandinbildung, Chemotaxis und Phagozytose polymorphkerniger Zellen, mögliche Beeinflussung der Bildung von Interleukin-1 durch Monozyten und Hemmung der Superoxid-Freisetzung

durch Neutrophile. Möglicherweise beruht die Wirkung auf Malaria als auch auf die rheumatische Krankheitsaktivität auf der Konzentration des Arzneimittels und dem erhöhten pH in den sauren intrazellulären Vesikeln.

Hydroxychloroquin ist gegen Chloroquin-resistente Stämme von *P. falciparum* nicht wirksam.

Zur Vermeidung von Rezidiven sowie in Anbetracht der Aktivität gegen präerythrozytäre Leberstadien (Hypnozoiten) muss Hydroxychloroquin bei der terminalen Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit *Plasmodium ovale* und/oder *Plasmodium vivax* mit Primaquinphosphat kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Hydroxychloroquin wird nach Einnahme rasch resorbiert. Die mittlere Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 74 %. Die Höchstkonzentration im Blut wird nach 4 Stunden erreicht.

### Verteilung

Der Wirkstoff besitzt ein großes Verteilungsvolumen und verteilt sich im gesamten Körper. Hydroxychloroquin wird in starkem Maß an zelluläre Elemente im Vollblut gebunden. Der im Plasma gefundene Anteil ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden. Hydroxychloroquin reichert sich in Blutzellen und Gewebetypen wie Leber, Lungen, Nieren und Augen an.

### Biotransformation

Die Substanz wird in der Leber partiell zu zwei aktiven Metaboliten umgewandelt. Der Hauptmetabolit ist Desethylhydroxychloroquin.

### Elimination

Die Substanz wird mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 50 Tagen im Blut und 32 Tagen im Plasma nur langsam ausgeschieden.

Hydroxychloroquin passiert die Plazentaschranke und wird beim Menschen wahrscheinlich, wie auch Chloroquin, in die Muttermilch ausgeschieden.

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich renal, 23–25 % in unveränderter Form, aber auch biliär ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Über die in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthaltenen Angaben hinaus liegen keine für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten zur Sicherheit vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

- Maisstärke
- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Polysorbat 80
- Maisstärke (getrocknet)
- Talkum
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### 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 und  
spezielles Zubehör für den Gebrauch,  
die Anwendung oder die Implantation**

Hydroxychloroquin Aristo Filmtabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Es sind Packungsgrößen mit 30 und 100 Filmtabletten pro Packung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung und sonstige  
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

95540.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-  
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
17. Januar 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

04/2023

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin