

FACHINFORMATION

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 bei:

- Rheumatoider Arthritis
- Diskoidem und systemischem Lupus erythematodes
- Prophylaxe und Therapie von unkomplizierter Malaria, verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae*

Chloroquinresistente *Plasmodium falciparum* und zunehmend auch chloroquinresistente *Plasmodium vivax* sind in vielen Gebieten anzutreffen, wodurch der Nutzen von Hydroxychloroquin in diesen Gebieten begrenzt ist. Zum Vorkommen von Resistenzen gegenüber Antimalariamitteln sind offizielle Leitlinien und ortsspezifische Informationen zu berücksichtigen (z. B. Leitlinien der WHO und des Gesundheitswesens).

Hydroxychloroquin Aristo wird bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren (≥ 35 kg) angewendet bei:

- Juveniler idiopathischer Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien)
- Diskoider und systemischer Lupus erythematodes
- Prophylaxe und Therapie von unkomplizierter Malaria, verursacht durch *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* und *P. ovale*

Chloroquinresistente *Plasmodium falciparum* und zunehmend auch chloroquinresistente *Plasmodium vivax* sind in vielen Gebieten anzutreffen, wodurch der Nutzen von Hydroxychloroquin in diesen Gebieten begrenzt ist. Zum Vorkommen von Resistenzen gegenüber Antimalariamitteln sind offizielle Leitlinien und ortsspezifische Informationen zu berücksichtigen (z. B. Leitlinien der WHO und des Gesundheitswesens).

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.

Kinder und Jugendliche

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

Je nach Anwendungsgebiet gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Rheumatoide Arthritis

Erwachsene: Die Anfangsdosis liegt bei 400 mg täglich.

Die Behandlung sollte 6 bis 8 Wochen fortgesetzt werden, bevor ihre Wirksamkeit beurteilt wird. In diesem Zeitraum kann Hydroxychloroquin mit Prostaglandinsynthetasehemmern (z. B.

Acetylsalicylsäure oder Indometacin) kombiniert werden. Eine Kombinationstherapie mit Gold oder Phenylbutazon wird nicht empfohlen.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn innerhalb von 6 Monaten keine Besserung eintritt. Bei gutem Ansprechen kann die tägliche Dosis nach 3 Monaten auf eine Erhaltungsdosis von 200 mg täglich reduziert werden und später möglicherweise auf 200 mg jeden 2. Tag.

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

Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien)

Kinder: Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, die 6,5 mg/kg/Tag, bezogen auf das so genannte ideale Körpergewicht (IBW), und 400 mg/Tag nicht überschreiten sollte. Die 200-mg-Tablette ist daher für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Diskoider und systemischer Lupus erythematodes

Erwachsene: Anfangsdosis: 400 mg bis 600 mg täglich (für einige Wochen, falls erforderlich).

Erhaltungsdosis: 200 mg bis 400 mg täglich.

Kinder: 6,5 mg/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht oder 400 mg täglich, in jedem Fall die geringere Dosis. Die 200-mg-Tablette ist nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Malaria

Prophylaxe

Die Prophylaxe sollte eine Woche vor Reiseantritt in das Malariagebiet begonnen und bis mindestens 4 bis 8 Wochen nach Verlassen der Region fortgeführt werden.

Erwachsene: 400 mg einmal wöchentlich, jeweils am gleichen Wochentag.

Kinder: Die wöchentliche vorbeugende Dosis liegt bei 6,5 mg/kg Körpergewicht, sie darf jedoch nicht die für Erwachsene festgelegte Höchstdosis überschreiten, unabhängig vom tatsächlichen Körpergewicht. Die 200-mg-Tablette ist nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Behandlung bei unkomplizierter Malaria

Erwachsene: Anfangsdosis von 4 Tabletten (800 mg), nach 6 bis 8 Stunden 2 Tabletten (400 mg) und dann täglich 2 Tabletten (400 mg) an den folgenden 2 Tagen (insgesamt 2 g Hydroxychloroquinsulfat).

Die Behandlung einer Infektion mit *Plasmodium malariae*, *vivax* und *ovale* muss mit einem 8-Aminochinolin abgeschlossen werden, um die exoerythrozytäre Phase im Plasmodium-Lebenszyklus zu kontrollieren.

Kinder: 13 mg/kg Hydroxychloroquinsulfat bei Kindern sind vergleichbar mit 800 mg bei Erwachsenen und 6,5 mg/kg Hydroxychloroquinsulfat bei Kindern sind vergleichbar mit 400 mg bei Erwachsenen. Die 200-mg-Tablette ist nicht für Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg) geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Gesamtdosis von bis zu 2 g wird verteilt über 3 Tage wie folgt eingenommen:

- 1. Dosis:** 13 mg/kg KG (aber nicht über 800 mg pro Einzeldosis)
- 2. Dosis:** 6,5 mg/kg KG (aber nicht über 400 mg pro Einzeldosis), 6 Stunden nach der 1. Dosis
- 3. Dosis:** 6,5 mg/kg KG (aber nicht über 400 mg pro Einzeldosis), 18 Stunden nach der 2. Dosis
- 4. Dosis:** 6,5 mg/kg KG (aber nicht über 400 mg pro Einzeldosis), 24 Stunden nach der 3. Dosis

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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Hydroxychloroquin Aristo sollte nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 4-Aminochinoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Vorbestehende Makulopathie
- Retinitis pigmentosa
- Kinder im Alter von < 6 Jahren (die 200-mg-Tabletten sind nicht für Patienten mit einem niedrigeren Körpergewicht als 35 kg geeignet)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akutem 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 wurden schwere Fälle von arzneimittelinduzierten Leberschäden (DILI), einschließlich hepatozellulären Schäden, cholestatischen Leberschäden, akuter Hepatitis, gemischten hepatozellulären/cholestatischen Leberschäden und fulminantem 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.

Retinopathie

Vor Therapiebeginn sollten sorgfältige Untersuchungen im Rahmen der Ophthalmoskopie und Funduskopie auf Sehschärfe, Gesichtsfeld, Farbsehen und Retinaveränderungen (z. B. Skotome, Nachtblindheit) oder andere Retinaveränderungen durchgeführt werden; die Untersuchungen sollten alle 3 Monate wiederholt werden. Bei Auftreten von visuellen Veränderungen ist die Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo abzubrechen und im Anschluss alle 3 bis 6 Monate eine Augenuntersuchung durchzuführen.

Die Netzhauttoxizität ist weitgehend dosisabhängig. Das Risiko von Netzhautschädigungen ist als gering einzuschätzen bei Tagesdosen bis zu 6,5 mg/kg Körpergewicht. Bei Überschreitung der empfohlenen Tagesdosis erhöht sich das Risiko für Netzhauttoxizität deutlich.

Die Häufigkeit der Verlaufskontrollen muss in den folgenden Fällen individuell angehoben und angepasst werden:

- Dosis von mehr als 6,5 mg/kg fettfreie Körpermasse. Wird bei übergewichtigen Patienten zur Berechnung der Dosis das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt, kann dies zu einer Überdosierung führen.
- Niereninsuffizienz
- Kumulative Dosis beträgt mehr als 200 g
- Ältere Patienten
- Eingeschränkte Sehschärfe

Bei Anzeichen einer Gesichtsfeldverzerrung (Sehschärfe, Farbwahrnehmung, etc.) ist die Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo sofort abzubrechen. Der Patient muss sorgfältig überwacht werden. Retinaveränderungen und Sehstörungen können sich auch nach Absetzen der Behandlung weiter verschlechtern (siehe Abschnitt 4.8).

Bei länger andauernder Behandlung ist die Tagesdosis so gering wie möglich zu halten, mit einer Gesamterhaltungsdosis von maximal 400 mg/Tag/Jahr, was 6 mg/kg entspricht.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine toxische Wirkung auf die Retina haben (z. B. Tamoxifen), wird nicht empfohlen.

Hypoglykämie

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 gegebenenfalls überdacht werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei manchen Patienten kann Hydroxychloroquin zur Verlängerung des QTc-Intervalls führen.

Hydroxychloroquin sollte mit Vorsicht angewendet werden, bei Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom oder einer erworbenen Verlängerung des QT-Intervalls in der Vorgeschichte und/oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, die zur Verlängerung des QT-Intervalls führen können wie:

- Herzerkrankungen z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
- proarrhythmischen Effekten z. B. Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute [bpm])
- ventrikulären Arrhythmien in der Vorgeschichte
- unbehandelter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie
- die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5), weil dadurch das Risiko von ventrikulären Arrhythmien erhöht werden kann, zum Teil mit tödlichem Ausgang.

Der Schweregrad der QT-Verlängerung kann mit steigender Konzentration dieses Arzneimittels zunehmen. Deshalb sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

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

Chronische Kardiotoxizität

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurde über Kardiomyopathien berichtet, die zu Herzinsuffizienz führen können, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Die klinische Überwachung in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Kardiomyopathie wird empfohlen, und die Behandlung mit Hydroxychloroquin Aristo sollte bei Auftreten einer Kardiomyopathie abgebrochen werden. Bei Auftreten von Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Block) und biventrikulärer Hypertrophie sollte eine chronische Toxizität in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittelbedingte Phospholipidose

Fälle einer hydroxychloroquinbedingten Phospholipidose wurden während der Anwendung von Hydroxychloroquin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine arzneimittelbedingte Phospholipidose kann in verschiedenen Organsystemen wie Herz, Nieren oder Muskeln auftreten. Es wird empfohlen, bezüglich einer Toxizität zu überwachen. Hydroxychloroquin ist abzusetzen, wenn eine kardiale, renale oder muskuläre Toxizität in Zusammenhang mit einer arzneimittelbedingten Phospholipidose vermutet oder durch Gewebebiopsie nachgewiesen wird.

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.

Kontrollen in der Langzeittherapie

Bei Langzeittherapie sollte bei den Patienten regelmäßig ein Bluttest (komplettes Blutbild) durchgeführt werden und beim Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit Hydroxychloroquin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Langzeittherapie sollten die Patienten regelmäßig auf die Funktion der Skelettmuskulatur und der Sehnenreflexe untersucht werden. Bei Schwächen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

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

Obgleich das Risiko einer Knochenmarkdepression gering ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes empfohlen. Bei Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit Hydroxychloroquin abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion geboten. Gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist bei Patienten mit gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Erkrankungen geboten.

Vorsicht ist auch bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Chinin geboten. Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Porphyrie (die durch Hydroxychloroquin verschlimmert werden kann) oder Psoriasis haben ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen.

Malaria

Hydroxychloroquin ist nicht wirksam gegen Chloroquin-resistente Stämme von *P. falciparum* und *P. vivax* sowie gegen exoerythrozytäre 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 Primaquinphosphat kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel-induzierte Dermatitis

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

Kinder

Kleinkinder reagieren besonders empfindlich auf die giftigen Wirkungen von 4-Aminochinolinen. Hydroxychloroquin muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Hydroxychloroquin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und einige Antiinfektiva (antibakterielle Arzneimittel wie Fluorchinolone [z. B. Moxifloxacin] oder Makrolide [z. B. Azithromycin], antiretrovirale Arzneimittel [z. B. Saquinavir], Antimykotika [z. B. Fluconazol], Antiparasitika [z. B. Pentamidin]), da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9). Halofantrin sollte nicht gleichzeitig mit Hydroxychloroquin angewendet werden.

Makrolidantibiotika

Chloroquin und Hydroxychloroquin sollten bei Patienten, die diese Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht angewendet werden aufgrund des Potenzials, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich QT-Verlängerung, kardialer Arrhythmien und Torsade de pointes) auszulösen und das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität zu erhöhen.

Antidiabetika

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

Tollwut-Impfstoff

Chloroquin kann die Antikörperbildung bei der Tollwutimpfung mindern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Chloroquin wird die intrakutane Verabreichung des Tollwutimpfstoffs nicht empfohlen. Das Ansprechen nach intramuskulärer Gabe wird im Allgemeinen als ausreichend betrachtet.

Antiepileptika

Die Wirksamkeit antiepileptischer Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin beeinträchtigt sein.

Hydroxychloroquin kann die Krampfschwelle herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxychloroquin und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Antimalariamitteln (z. B. Mefloquin) kann sich das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Hydroxychloroquin

Antazida und Kaolin

Die gleichzeitige Einnahme von magnesiumhaltigen Antazida oder Kaolin kann zu einer Verminderung der Chloroquinresorption führen. Gemäß Extrapolation sollte daher die Einnahme von Hydroxychloroquin in einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Stunden zu Antazida oder Kaolin erfolgen.

CYP-Inhibitoren oder -Induktoren

In vitro wird Hydroxychloroquin hauptsächlich durch CYP2C8, CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert, ohne dass ein einzelnes CYP maßgeblich beteiligt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin, einem pan-Inhibitor für CYPs, führte zu einer 2-fachen Erhöhung der Chloroquinexposition. Da keine *In-vivo*-Interaktionsstudien mit Hydroxychloroquin 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).

Es wurde eine mangelnde Wirksamkeit von Hydroxychloroquin berichtet, wenn Rifampicin, ein starker CYP2C8- und CYP3A4-Induktor, gleichzeitig angewendet wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung 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 inhibiert in hohen Konzentrationen P-gp *in vitro*. Daher besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin die Möglichkeit einer erhöhten Konzentration von P-gp-Substraten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und Hydroxychloroquin wurden erhöhte Digoxinserumspiegel berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Substraten mit einem schmalen therapeutischen Index (wie Digoxin, Dabigatran) ist Vorsicht geboten (gegebenenfalls z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

CYP2D6-Substrate

Hydroxychloroquin inhibiert CYP2D6 *in vitro*. Bei Patienten, die Hydroxychloroquin und eine Einzeldosis Metoprolol, eine Substanz zum Testen des Einflusses auf CYP2D6, erhielten, wurden die C_{max} - und AUC-Werte von Metoprolol um das 1,7-Fache erhöht. Dies deutet darauf hin, dass Hydroxychloroquin ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Substraten mit einem schmalen therapeutischen Index (wie Flecainid, Propafenon) ist Vorsicht geboten (gegebenenfalls z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen oder der Plasmakonzentrationen).

CYP3A4-Substrate

Hydroxychloroquin inhibiert CYP3A4 *in vitro*. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Hydroxychloroquin wurde ein erhöhter Plasmaspiegel von Ciclosporin (ein CYP3A4- und P-gp-Substrat) festgestellt. Da keine *in-vivo*-Interaktionsstudien mit sensiblen CYP3A4-Substraten vorliegen, ist Vorsicht geboten (z. B. Überwachung auf Nebenwirkungen), wenn CYP3A4-Substrate (wie Ciclosporin, Statine) gleichzeitig mit Hydroxychloroquin angewendet werden.

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.

Hepatotoxische Substanzen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie einschließlich 2 045 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 (n = 112 Fälle) hin. Bei einer Tagesdosis von ≥ 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).

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

Malariaprophylaxe und -behandlung

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

Rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematodes

Hydroxychloroquin sollte in der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der individuelle potenzielle Nutzen überwiegt gemäß Beurteilung des Arztes die potenziellen Gefahren. Wenn eine Behandlung mit Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Stillzeit

Hydroxychloroquin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden (weniger als 2 % der mütterlichen Dosis nach Korrektur des Körpergewichts).

Aufgrund der langsamen Eliminationsrate und der möglichen Akkumulation einer toxischen Menge beim Säugling sollte eine Langzeitbehandlung mit Hydroxychloroquin während der Stillzeit sorgfältig abgewogen werden. Es ist bekannt, dass Säuglinge gegenüber den toxischen Wirkungen von 4-Aminochinolinen äußerst empfindlich sind.

Malariaphylaxe und -behandlung

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Hydroxychloroquin Aristo unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

Für die Anwendung zur Malariaphylaxe kann Hydroxychloroquin während der Stillzeit angewendet werden. Jedoch reicht die ausgeschiedene Menge in der Muttermilch nicht aus, um eine prophylaktische Wirkung beim Kind zu erzielen.

Rheumatoide Arthritis und Lupus erythematodes

Angeichts der langen Halbwertszeit und der hohen Tagesdosis von Hydroxychloroquin ist mit einer Anreicherung des Wirkstoffs im Körper zu rechnen.

Hydroxychloroquin Aristo soll bei Patientinnen, die unter rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematodes leiden, während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Hydroxychloroquinsulfat auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierversperimentellen Studien mit dem verwandten Chloroquin wurde ein negativer Einfluss auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydroxychloroquin kann zu einer beeinträchtigten visuellen Akkommodation und verschwommenem Sehen führen. Zudem können Schwindelgefühle auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Hydroxychloroquin kann daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

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

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:

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
-----------------------	-------------	--------	--------------	--------	-------------	------------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Myelosuppression		Anämie und aplastische Anämie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Exazerbationen einer Porphyrie (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems						Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Phospholipidose (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen		Affektlabilität	Nervosität, Insomnie, Parästhesie	Psychose		Suizidverhalten, Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Manie, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems				Krampfanfälle		Schwindelgefühl, Vertigo, emotionale Störungen, Kopfschmerzen, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Tremor (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen				Retinopathie mit veränderter		Patienten mit Retinaverän

				Pigmentation und Gesichtsfelddefekte ¹		derungen können anfangs symptomlos sein oder können partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. – abschwächungen vom parazentralen bzw. perizentralen Ringtyp zeigen, die auch temporal auftreten können, sowie ein beeinträchtigtes Farbsehen. Korneale Veränderungen, einschließlich Ödem und Hornhauttrübung² Verschwommenes Sehen durch eine Störung der Akkommodation³ Es wurde über Fälle einer potentiell irreversiblen Makulopathie und Makuladegeneration berichtet.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Taubheit (irreversibel)	Tinnitus
Herzerkrankungen				Kardiomyopathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann,		Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-

				einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Abweichungen der T-Welle im EKG. Hypotonie		Block) (siehe Abschnitt 4.4) Biventrikuläre Hypertrophie (siehe Abschnitt 4.4) QT-Verlängerung bei Patienten mit erhöhtem Risiko, welche zu Arrhythmien (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie) führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen ⁴	Erbrechen ⁴		
Leber- und Gallenerkrankungen						Auffällige Leberfunktionstests, Arzneimittel induzierte Leberschäden („drug induced liver injury“ (DILI)) einschließlich hepatozellulärer Schäden, cholestatischer Leberschäden, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/cholestatischer Leberschäden und fulminantes Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hautausschlag			Erythema multiforme, Photosensibilisierung, exfoliative Dermatitis, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]), akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP), siehe Abschnitt 4.4. AGEP muss von einer Psoriasis unterschieden werden, obwohl Hydroxychloroquin Schübe einer Psoriasis auslösen kann. Sie kann zusammen mit Fieber und
--	--	--	---------------	--	--	---

						Hyperleukozytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen von Hydroxychloroquin im Allgemeinen günstig. Juckreiz, Pigmentierungsveränderungen an Haut und Schleimhäuten, Ausbleichen der Haare und Alopezie⁴ Hautreaktionen ähnlich dem Typ Lichen ruber planus, Psoriasis.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Myopathie⁵, Neuromyopathie, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führt. Begleitende leichte sensorische Veränderungen, verminderte Sehnenreflexe und abnormale Nervenleitung können beobachtet werden.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Unter Langzeittherapie mit der strukturell verwandten Substanz	

					Chloroquinphosphat kann eine reversible Phospholipidose (gesteigerte Akkumulation intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Nierenphospholipidose auftreten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten einer derartigen Nebenwirkung auch bei Hydroxychloroquin-Aristo nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt werden.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus

¹ Die Frühform scheint nach Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel zu sein. Bei fortgeschrittenem Verlauf besteht ein Risiko für eine Progredienz, auch nach Therapieabbruch. Makulopathien und Makuladegenerationen wurden berichtet und können irreversibel sein.

² Die Veränderungen sind entweder symptomlos oder können zu Störungen wie Lichthöfen (Halos), verschwommenem Sehen oder Lichtscheu führen. Sie können vorübergehend sein und sind nach Therapieende reversibel.

³ Dies ist dosisabhängig und reversibel.

⁴ Diese Symptome bilden sich nach Dosisreduktion oder nach Behandlungsabbruch meist zurück.

⁵ Dies kann sich nach Absetzen zurückbilden, manchmal jedoch erst nach vielen Monaten.

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

4.9 Überdosierung

Toxische Dosis

Erwachsene: über 20 mg Chloroquin/kg Körpergewicht

Kinder: über 10 mg Chloroquin/kg Körpergewicht

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

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 (mindestens das 5-Fache der Überdosis) 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. Soweit erforderlich, ist eine Atem- und Kreislaufunterstützung (Adrenalin) sicherzustellen.

Die Krämpfe sind durch Benzodiazepine (Diazepam), Phenobarbital, notfalls durch periphere Muskelrelaxanzien bei künstlicher Beatmung zu unterdrücken. Eine parenterale Gabe von Diazepam sollte erwogen werden, da Diazepam erwiesenermaßen der Kardiotoxizität von Chloroquin entgegenwirkt. 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: Malariamittel, Aminoquinoline, ATC-Code: P01BA02

Hydroxychloroquin gehört zu der Gruppe der 4-Aminoquinoline, die zur Malariaprophylaxe und Malariabehandlung geeignet sind.

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

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

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

Außerdem ist die Wirkung beim systemischen Lupus erythematoses belegt.

Wirkungsmechanismus

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasma- oder Blutkonzentrationen werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 79 % (Standardabweichung 12 %) im Nüchternzustand. Nahrung hat keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxychloroquin.

Verteilung

Hydroxychloroquin besitzt aufgrund erheblicher Anreicherung in Geweben (z. B. Augen, Nieren, Leber und Lunge) ein großes Verteilungsvolumen (5 500 l bei Bestimmung auf Basis der Blutkonzentration, 44 000 l bei Bestimmung auf Basis der Plasmakonzentration). Es wurde gezeigt, dass es mit einem Blut-zu-Plasma-Verhältnis von 7,2 in Blutzellen akkumuliert. Hydroxychloroquin ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Hydroxychloroquin wird hauptsächlich zu N-Desethylhydroxychloroquin und, wie Chloroquin, zu zwei weiteren Metaboliten, Desethylchloroquin und Bidesethylchloroquin, abgebaut. *In vitro* wird Hydroxychloroquin hauptsächlich durch CYP2C8, CYP3A4 und CYP2D6 sowie durch FMO1 und MAO-A metabolisiert, ohne dass ein einzelnes CYP oder Enzym maßgeblich beteiligt ist.

Elimination

Die Ausscheidung aus den tiefen Kompartimenten erfolgt nur langsam. Hydroxychloroquin zeigt ein mehrphasiges Eliminationsprofil mit einer langen terminalen Halbwertszeit von 30 bis 50 Tagen. Etwa 20-25 % der Hydroxychloroquindosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Nach chronischer, wiederholter oraler Anwendung von 200 mg oder 400 mg Hydroxychloroquinsulfat einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit Lupus erythematoses 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

Auswirkung von Hydroxychloroquin auf andere Arzneimittel

In vitro hat Hydroxychloroquin kein Potenzial zur Inhibition 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 inhibiert 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 Hydroxychloroquinexposition 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 pharmakokinetischen Studie untersucht. Da Hydroxychloroquin zum Großteil metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass die Hydroxychloroquinexposition bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen zunimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

Die bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis vorliegenden begrenzten Daten deuten darauf hin, dass die Hydroxychloroquin-Exposition in demselben Bereich liegt wie bei jüngeren Patienten.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität/Kanzerogenität

Aus den durchgeführten Studien geht hervor, dass Hydroxychloroquin nicht genotoxisch ist. Es liegen keine relevanten Nicht-klinischen Kanzerogenitätsstudien zu Hydroxychloroquin vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Hydroxychloroquin passiert die Plazenta. In Nicht-GLP-Studien mit Mäusen und Affen wurde eine transplazentare Übertragung von Chloroquin, einer mit Hydroxychloroquin verwandten Substanz, mit Akkumulation im fetalen Augen- und Ohrgehörorgewebe nachgewiesen. Hohe mütterliche Dosen von Chloroquin waren bei Ratten fetotoxisch und verursachten Anophthalmus und Mikrophthalmus. Bei Ratten verringerte Chloroquin die Testosteronausschüttung, das Gewicht der Hoden und Nebenhoden und verursachte die Produktion anormaler Spermien.

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 (E171)
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 ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2017

10. STAND DER INFORMATION

07/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig