

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quensyl  
200 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 200 mg Hydroxychloroquinsulfat (entsprechend 155 mg Hydroxychloroquinbase).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 34 mg Lactose als Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, bikonvexe Filmtabletten mit Facette und Prägung, auf der einen Seite „200“, auf der anderen Seite „HCQ“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Rheumatoide Arthritis.
- Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
- Systemischer Lupus erythematodes.
- Malariaphylaxe und -therapie aller vier humanpathogenen Malariaerreger außer chloroquinresistente Plasmodienstämme (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es ist darauf zu achten, dass die Resistenzhäufigkeit geografisch unterschiedlich verteilt ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Hinweis

Alle Dosisangaben beziehen sich auf die Menge an Hydroxychloroquinsulfat und nicht auf die Menge an Hydroxychloroquinbase. Die Dosierung sollte nach Kilogramm Körpergewicht gewählt werden, wobei bei Übergewicht nicht das aktuelle, sondern das Idealgewicht zugrunde zu legen ist. Bei einer Dosisberechnung auf Basis des tatsächlichen Körpergewichts kann es bei Übergewichtigen zur Überdosierung kommen!

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion muss gegebenenfalls die Dosis 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, systemischer Lupus erythematodes*

**Erwachsene** erhalten eine Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette (400–600 mg/Tag). Die Erhaltungsdosis beträgt 1- bis 2-mal täglich 1 Filmtablette (200–400 mg/Tag):

Gewicht (kg)	Quensyl, Filmtablette(n) pro Tag
30–49	1
50–64	1, jeden 2. Tag 2
ab 65	2

**Kinder** ab 6 Jahre ( $\geq 35$  kg) erhalten 5–6,5 mg/kg Körpergewicht oder 400 mg täglich, in jedem Fall die geringere Menge.

#### ■ *Malariaphylaxe*

Zwei Wochen vor Reiseantritt in das Malariagebiet soll mit der vorbeugenden Behandlung wie folgt begonnen werden:

**Erwachsene** erhalten 2 Filmtabletten (400 mg) (entsprechend 6,5 mg/kg Körpergewicht) einmal pro Woche, jeweils am gleichen Wochentag.

**Kinder** ab 6 Jahre ( $\geq 35$  kg) erhalten 6,5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche, jeweils am gleichen Wochentag. Die Einzeldosis soll jedoch nicht über 400 mg liegen, unabhängig vom Körpergewicht.

Ist dies nicht möglich, kann folgende Dosierung empfohlen werden:

**Erwachsene** erhalten bei Reiseantritt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Filmtabletten (400 mg), danach 2 Filmtabletten (400 mg) einmal pro Woche (gleicher Wochentag!), entsprechend 6,5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche.

**Kinder** ab 6 Jahre ( $\geq 35$  kg) erhalten bei Reiseantritt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 6,5 mg/kg Körpergewicht, danach 6,5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche (gleicher Wochentag!). Einzeldosis nicht über 400 mg.

Die vorbeugende Behandlung muss während der Reise und sollte noch 8 Wochen nach Verlassen des Malariagebietes fortgesetzt werden.

#### ■ *Malariatherapie*

#### Erwachsene:

Die Gesamtdosis Hydroxychloroquinsulfat zur Behandlung einer durch chloroquinempfindliche Plasmodien verursachten Malaria beträgt 2000–2400 mg (entsprechend 33,3–40 mg/kg Körpergewicht).

Diese Dosis sollte über einen Zeitraum von 3 bis 4 Tagen verteilt oral verabreicht werden. Es empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

Erwachsene erhalten eine Initialdosis von 4 Filmtabletten (800 mg), dann nach 6 bis 8 Stunden 2 Filmtabletten (400 mg) sowie je 2 Filmtabletten (400 mg) an den folgenden 2 Tagen. Dies entspricht insgesamt 2 g Hydroxychloroquinsulfat.

Die Dosierung kann auch auf Basis des Körpergewichtes wie bei Kindern berechnet werden (siehe unten).

#### Kinder:

Kinder ab 6 Jahre ( $\geq 35$  kg) erhalten eine Gesamtdosis von 32 mg/kg Körpergewicht, nicht jedoch mehr als 2 g Hydroxychloroquinsulfat, verteilt über 3 Tage:

**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.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen möglichst zu den Mahlzeiten mit genügend Flüssigkeit unzerkaut eingenommen werden.

Kinder ab 6 Jahre ( $\geq 35$  kg) sollten nicht länger als 6 Monate mit Quensyl behandelt werden.

Eine Langzeitanwendung zur Malariaphylaxe sollte bei Kindern unterbleiben.

### 4.3 Gegenanzeigen

Quensyl darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 4-Amino-chinoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei vorbestehender Retinopathie oder Makulopathie (z. B. Gesichtsfeldeinschränkung),
- bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus),
- bei Erkrankungen des blutbildenden Systems,
- bei Myasthenia gravis,
- während der Schwangerschaft (Ausnahme: Indikation Malaria, siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- in der Stillzeit,
- bei Kindern unter 6 Jahren ( $< 35$  kg).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Quensyl sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Vorerkrankungen,
- bei Überempfindlichkeit gegen Chinin,
- bei vorbestehender Psoriasis,
- bei Porphyrien,
- bei Epilepsie; Patienten mit Epilepsie müssen während der Quensyl-Therapie konsequent ärztlich überwacht werden.
- bei Nieren- und Lebererkrankungen (Dosisreduktion erwägen),
- bei gleichzeitiger Anwendung potenziell nephro- oder hepatotoxischer Arzneimittel,
- während der Schwangerschaft (Indikation: Malaria).

#### Retinopathie

Im Hinblick auf die möglichen unerwünschten Wirkungen am Auge sollten augenärztliche Kontrolluntersuchungen (Ophthalmoskopie, Funduskopie, z. B. auf Sehschärfe, Farbsehen, Gesichtsfeld, Augenhintergrund) beider Augen vor Beginn einer längerfristigen Therapie und während dieser Therapie mindestens alle 3 Monate durchgeführt werden.

Eine solche Untersuchung ist individuell angepasst insbesondere bei solchen Patienten vorzunehmen, die eine Dosis von über 6,5 mg/kg Körpergewicht einnehmen (für die Berechnung dieser Dosis sollte bei übergewichtigen Patienten das Idealgewicht zugrunde gelegt werden, siehe Abschnitt 4.2), die niereninsuffizient sind, deren

kumulative Dosis mehr als 200 g beträgt, bei älteren Patienten oder Patienten, deren Sehschärfe eingeschränkt ist. Bei ersten Anzeichen einer Retinopathie (Minderung der Sehschärfe, Ausfall des Rotsehens) ist die Behandlung sofort abzubrechen. In diesem Fall sollten die Patienten auch nach Therapieabbruch engmaschig auf eine mögliche Progredienz der Störung hin untersucht werden, da sich die bestehenden Retinaveränderungen bzw. Sehstörungen auch nach Absetzen weiter verschlechtern können (siehe auch Abschnitt 4.8).

Das Risiko von Retinopathien ist weitgehend dosisabhängig. Es ist als gering einzuschätzen bei Tagesdosen unterhalb von 6,5 mg/kg Körpergewicht (bezogen auf das Idealgewicht bei Übergewicht). Bei Überschreitung der empfohlenen Tagesdosis erhöht sich das Risiko von Netzhautschädigungen deutlich.

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

#### Hypoglykämie

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin sind bei Patienten mit oder ohne anti-diabetische Begleitmedikation schwere Hypoglykämien, einschließlich Fällen von Bewusstseinsverlust, aufgetreten, die lebensbedrohlich verlaufen können.

Mit Hydroxychloroquin behandelte Patienten sollten über das Risiko des Auftretens sowie über klinische Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie aufgeklärt werden. Wenn während der Behandlung mit Hydroxychloroquin klinische Symptome auftreten, die auf eine Hypoglykämie hindeuten, sollten die Blutzuckerspiegel der Patienten kontrolliert und falls erforderlich die Therapie überdacht werden.

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Hydroxychloroquin kann zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen. Quensyl sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener QT-Intervall-Verlängerung und/oder bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, z. B.

- Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt,
- proarrhythmische Zustände wie Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute),
- ventrikuläre Dysrhythmien in der Vorgeschichte,
- unbehandelte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie,
- während der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, da dies mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien verbunden sein kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

#### Chronische Kardiotoxizität

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

#### Kontrollen in der Langzeittherapie

Vor Beginn einer Dauertherapie und in Abständen von 2 Monaten ist eine vollständige Kontrolle des Blutbildes durchzuführen. Beim Auftreten von Blutbildveränderungen sollte die Therapie mit Quensyl abgebrochen werden.

Bei der Langzeittherapie sollten die Patienten regelmäßig auf die Funktion der Skelettmuskulatur und der Sehnenreflexe untersucht werden. Bei Schwächen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

#### Potenzielles kanzerogenes Risiko

Experimentelle Daten zeigen ein potenzielles Risiko für die Induktion von Genmutationen. Mit der verwandten Substanz Chloroquin erhobene tierexperimentelle Daten zur Karzinogenität liegen nur zu einer Spezies vor, und diese Studie war negativ. Zur Anwendung beim Menschen liegen nicht ausreichend Daten vor, um ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten in der Langzeittherapie auszuschließen.

#### Suizidales Verhalten

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Behandlung mit Hydroxychloroquin von suizidalem Verhalten berichtet.

#### Extrapyramidale Störungen

Unter der Behandlung mit Quensyl kann es zu extrapyridalen Störungen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Rheumatoide Arthritis und Lupus erythematoses

Hydroxychloroquin hat eine kumulative Wirkung, und es dauert mehrere Wochen, bis sich die therapeutischen Wirkungen bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bzw. des systemischen Lupus erythematoses einstellen, wobei leichte Nebenwirkungen schon relativ früh auftreten können. Der Behandlungserfolg kann frühestens nach 4 bis 12 Wochen beurteilt werden. Sollte eine objektive Verbesserung des Krankheitsbildes innerhalb von sechs Monaten nicht eintreten, so ist das Präparat abzusetzen.

#### Malaria

Quensyl kann und sollte in bestimmten geografischen Bereichen bekannter Chloroquinresistenz mit anderen Malariamitteln kombiniert werden.

Hydroxychloroquin wirkt nicht gegen chloroquinresistente Stämme von *Plasmodium falciparum*. Es wirkt auch nicht gegen Formen von *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*, die außerhalb von Erythrozyten existieren. Deshalb verhütet es keine Infektionen durch diese Organismen, wenn es prophylaktisch an-

gewendet wird, und verhindert auch keinen Rückfall.

#### Kinder

Da kleine Kinder besonders empfindlich auf die giftigen Wirkungen von 4-Aminochinolinen wie Quensyl reagieren, müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dieses Arzneimittel immer für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Quensyl nicht einnehmen.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Quensyl mit den folgenden Arzneistoffen besteht ein größeres Risiko von Nebenwirkungen:

Wegen der Möglichkeit einer erhöhten Nebenwirkungsrate sollte während der Quensyl-Therapie möglichst auf andere sogenannte Basistherapeutika verzichtet werden.

Mit der zusätzlichen Gabe von Phenylbutazon erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer exfoliativen Dermatitis.

Quensyl darf nicht zusammen mit lebertoxischen Stoffen (Vorsicht auch bei Alkohol in größeren Mengen) oder MAO-Hemmern eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntermaßen toxischer Wirkung auf die Retina (z. B. Tamoxifen) und Hydroxychloroquin wird nicht empfohlen. Eine Kombination mit Probenecid und Indometacin erhöht das Risiko der Sensibilisierung und der Retinopathie.

Durch gleichzeitige Gabe von Kortikosteroidderivaten können Myopathien oder Kardiomyopathien verstärkt werden.

Eine Kombination mit Aminoglykosiden kann zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade führen.

Eine Kombination mit Pyrimethamin/Sulfadoxin erhöht deutlich das Risiko von Hautreaktionen.

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 (z. B. Amiodaron), trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und einige Antiinfektiva (z. B. Moxifloxacin), da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Halofantrin sollte nicht gleichzeitig mit Hydroxychloroquin angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydroxychloroquin kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin erhöht werden.

Hydroxychloroquin kann die Krampfschwelle erniedrigen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Antimalariamittel, wie z. B. Mefloquin oder anderer Arzneimittel (z. B. Bupropion), welche die Krampfschwelle herabsetzen können, kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen. Außerdem kann die Wirkung anti-epileptischer Arzneimittel vermindert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Wirkung von Quensyl oder des anderen Arzneimittels beeinflusst werden:

Folsäureantagonisten (Methotrexat) werden in ihrer Wirkung durch Quensyl verstärkt.

Eine Komedikation mit Digoxin kann zu einem erhöhten Digoxin-Plasmaspiegel führen und so eine Glykosidintoxikation ermöglichen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist daher der Plasmaspiegel von Digoxin eng zu überwachen.

Da Hydroxychloroquin die Wirkung einer blutzuckersenkenden Therapie verstärken kann, ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion von Insulin oder anderen Antidiabetika erforderlich.

Die Resorption von Ampicillin kann durch eine gleichzeitige Gabe von Quensyl vermindert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Neostigmin oder Pyridostigmin kann deren Wirkung abgeschwächt werden.

Antazida können die Resorption von Quensyl vermindern, weshalb zwischen der Antazida- und der Quensyl-Gabe ein Abstand von 4 Stunden eingehalten werden sollte.

Cimetidin kann die Ausscheidung von Quensyl verzögern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin und Agalsidase besteht theoretisch das Risiko einer verminderten intrazellulären Alpha-Galaktosidase-Aktivität.

Folgende Wechselwirkungen wurden unter der Therapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat beobachtet und sind daher auch bei Quensyl nicht auszuschließen:

Nach Metronidazol wurde eine akute dystone Reaktion beobachtet.

Penicillamin kann das Risiko schwerer hämatologischer und/oder renaler Nebenwirkungen sowie Hautreaktionen erhöhen.

In einer Einzeldosenstudie zur Untersuchung von Wechselwirkungen wurde eine Reduktion der Praziquantel-Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Chloroquin gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob ein ähnlicher Effekt bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin und Praziquantel auftritt. Aufgrund der strukturellen und pharmakokinetischen Ähnlichkeiten zwischen Chloroquin und Hydroxychloroquin kann jedoch eine ähnliche Wirkung von Hydroxychloroquin erwartet werden.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Kontrazeption

Bei allen Indikationen ist für die Dauer der Therapie und mindestens drei Monate nach Beendigung ein wirksamer Konzeptionsschutz einzuhalten.

##### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Hydroxychloroquin in der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten vor.

Epidemiologische Studien (vorwiegend bei der Indikation Lupus erythematodes) haben kein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen oder für einen negativen Ausgang der Schwangerschaft gezeigt.

Das mit Hydroxychloroquin verwandte Chloroquin zeigte bei hoher maternaler Exposition eine Reproduktionstoxizität in Tieren und in einigen präklinischen Testsystemen ein potenziell genotoxisches Risiko (siehe 5.3).

##### Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes:

Im Falle der Anwendung ist vor Beginn der Therapie mit Hydroxychloroquin eine Schwangerschaft auszuschließen. Quensyl ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

##### Malaria prophylaxe und Malaria:

Quensyl kann in allen Stadien der Schwangerschaft zur Infektionsprophylaxe und zur Therapie der Malaria unter Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da die Malariainfektion selbst Schäden beim Fötus verursacht.

##### Stillzeit

Hydroxychloroquin geht zu ca. 2–4% in die Muttermilch über. Bisher sind jedoch keine Schädigungen des Säuglings bekannt geworden.

##### Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthrit), systemischer Lupus erythematodes:

Aufgrund der langen Halbwertszeit und der täglich hohen Dosen von Hydroxychloroquin muss mit einer Akkumulation beim Säugling gerechnet werden.

Quensyl darf in der Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Malaria prophylaxe und Malaria:

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf die Behandlung mit Quensyl verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Prophylaxe bzw. Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Die Mengen, die ein gestilltes Kind über die Muttermilch aufnimmt, reichen nicht aus, um einen Schutz gegen Malaria zu gewährleisten.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Hydroxychloroquin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien mit dem verwandten Chloroquin wurde ein negativer Einfluss auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrheitszustände, Sehstörungen) das Reaktionsvermögen und die Sehleistung so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt

insbesondere bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die meisten der nach Einnahme von Quensyl beobachteten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Sie treten vor allem bei Plasmaplasma-Konzentrationen über 250 µg/l auf.

Es wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

###### Nicht bekannt:

Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie sowie aplastische Anämie.

Sehr selten wurden unter der Therapie mit Chloroquinphosphat eine erworbene Methämoglobinämie sowie eine Eosinophilie, auch mit eosinophilen Infiltraten im Gewebe (hauptsächlich der Lunge), beobachtet. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen auch bei Quensyl nicht auszuschließen.

##### Erkrankungen des Immunsystems

###### Nicht bekannt:

Urtikaria, Angioödem und Bronchospasmen.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

###### Häufig:

verminderter Appetit.

###### Nicht bekannt:

Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Quensyl kann es zur Exazerbation einer Porphyrie kommen.

##### Psychiatrische Erkrankungen

###### Häufig:

Affektlabilität.

###### Gelegentlich:

Schlafstörungen oder Schläfrigkeit, Unruhe, Verwirrheitszustände oder Parästhesien.

###### Nicht bekannt:

Ausbruch von Psychosen. Es trat auch suizidales Verhalten auf.

##### Erkrankungen des Nervensystems

###### Häufig:

Kopfschmerzen.

###### Gelegentlich:

Benommenheit/Schwindel.

###### Nicht bekannt:

epileptische Anfälle, extrapyramidale Störungen wie Dystonie, Dyskinesie, Akathisie, Tremor.

##### Augenerkrankungen

###### Häufig:

Verschwommensehen durch Störung der Akkommodation, dosisabhängig und reversibel.

###### Gelegentlich:

Retinopathien mit veränderter Pigmentation und Skotomen. Die Frühform scheint nach Absetzen von Hydroxychloroquin reversibel



zu sein. Bei fortgeschrittener Retinopathie besteht ein Risiko für eine Progredienz, auch nach Therapieabbruch. Patienten mit Retinaveränderungen können anfangs symptomlos sein oder können partielle Gesichtsfeldausfälle bzw. -abschwächungen vom parazentralen bzw. perizentralen Ringtyp zeigen, die auch temporal auftreten können, sowie ein beeinträchtigtes Farbensehen. Korneale Veränderungen, einschließlich Ödemen und Hornhauttrübungen. Sie sind entweder symptomlos oder können zu Störungen wie Lichthöfen (Halos), Verschwommensehen oder Lichtscheu führen. Sie können vorübergehend sein oder sind nach Absetzen von Quensyl reversibel.

Besonders bei einer Langzeitbehandlung kann es zu irreversiblen Retinopathien mit Beeinträchtigung des Farbensehens als frühestem Symptom kommen, später können Pigmentationen, Gesichtsfeldausfälle, Flimmerskotome und Sehkraftverluste hinzutreten. Die Inzidenz der durch Quensyl verursachten Retinopathien ist jedoch von der Tagesdosis abhängig. Beim strengen Einhalten der Tagesdosis (6,5 mg/kg Körpergewicht oder weniger bei einer Dauertherapie und normaler Nierenfunktion) sind nur noch selten Netzhautveränderungen beobachtet worden.

Nicht bekannt:

Makulopathien und Makuladegenerationen wurden berichtet und können irreversibel sein.

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

Gelegentlich:

Vertigo, Tinnitus.

Nicht bekannt:

Taubheit.

*Herz- und Gefäßerkrankungen*

Nicht bekannt:

Verlängerung des QT-Intervalls, was zu Arrhythmien führen kann (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kardiomyopathie, die zu Herzinsuffizienz führen kann (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang. Unter Quensyl kann es zu EKG-Veränderungen (wie Depression der T-Welle im EKG) kommen. Bei Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock/AV-Block) sowie bei biventrikulärer Hypertrophie besteht Verdacht auf eine chronische Toxizität. Die Symptome können sich nach Absetzen von Quensyl zurückbilden.

Herz-Kreislauf-Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall) wurden unter der Therapie mit der verwandten Substanz Chloroquinphosphat beobachtet und sind aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit auch bei Quensyl nicht auszuschließen.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig:

Bauchschmerzen, Übelkeit.

Häufig:

Blähungen, Diarrhöen mit Gewichtsverlust, Erbrechen.

Diese Symptome verschwinden gewöhnlich gleich nach einer Dosisreduktion oder nach dem Absetzen von Quensyl.

*Leber- und Gallenerkrankungen*

Gelegentlich:

Auslösung oder Verstärkung eines Leberschadens (veränderte Leberenzym- und Bilirubinwerte).

Nicht bekannt:

fulminantes Leberversagen.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig:

Hautausschläge, Juckreiz.

Gelegentlich:

Pigmentierungsstörungen an Haut, Schleimhäuten und Haaren (dunkle Verfärbung der lichtexponierten Haut, Verfärbung der Mundschleimhaut, Ausbleichen oder Ergrauen der Haare) oder Haarausfall können auftreten, die sich nach Beendigung der Behandlung meist rasch zurückbilden.

Nicht bekannt:

blasige Hautausschläge einschließlich Erythema multiforme, toxischer epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und exfoliativer Dermatitis, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Photosensibilisierung sowie akute generalisierte exanthematöse Pustulose. Diese muss von der Psoriasis unterschieden werden. Sie kann zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen des Arzneimittels im Allgemeinen günstig.

Weiterhin kann es selten auch zu einer Exazerbation einer Porphyria cutanea tarda mit Porphyrinurie oder Exazerbation einer Psoriasis kommen.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich:

sensomotorische Störungen.

Nicht bekannt:

Myopathien der Skelettmuskulatur oder Neuromyopathien, die zu einer progressiven Schwäche und Atrophie der proximalen Muskelgruppen führen.

Diese Myopathien können sich nach Absetzen von Quensyl zurückbilden, manchmal jedoch erst nach vielen Monaten. Dämpfung der Sehnenreflexe, gestörte Nervenleitung.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Unter Langzeittherapie mit der strukturell verwandten Substanz Chloroquinphosphat kann sehr selten eine reversible Phospholipidose (gesteigerte Akkumulation intrazellulärer Phospholipide) einschließlich Nierenphospholipidose auftreten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ist das Auftreten einer derartigen Nebenwirkung auch bei Quensyl nicht auszuschließen. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion kann in diesem Fall verstärkt 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

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Symptome einer Überdosierung mit Hydroxychloroquin im Prodromalstadium sind Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krämpfe, Hypokaliämie, Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen des Herzens (einschließlich QT-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, verbreiterten QRS-Komplexes, Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, AV-Block) und Herz-Kreislauf-Versagen. Es kann sich ein Blutdruckabfall entwickeln sowie ein Schockzustand mit Bewusstlosigkeit und Krämpfen. Atem- und Herzstillstand können plötzlich auftreten und tödlich verlaufen. Da diese Wirkungen schon kurz nach einer Überdosierung auftreten können, ist unverzügliche ärztliche Versorgung erforderlich.

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 mit 4-Aminochinolinen ist bei Kindern besonders gefährlich, da bereits kleine Mengen wie 1 bis 2 g einen tödlichen Effekt haben können.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Der Magen sollte sofort durch provoziertes Erbrechen oder eine Magenspülung entleert werden. Liegt die Überdosierung weniger als 30 Minuten zurück, so kann mit der Magensonde zugeführte Aktivkohle (mindestens das 5-Fache der Überdosis) nach Magenspülung eine weitere Resorption vermindern. 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. Parenteral verabreichtes Diazepam kann die chloroquinbedingte Kardiotoxizität vermindern.

Eine Hämodialyse ist zur Behandlung nicht geeignet. Eventuell muss eine ausgeprägte Hypokaliämie ausgeglichen werden.

Ist die akute Phase abgeklungen und bleibt der Patient symptomfrei, ist für mindestens 6 Stunden eine strenge Überwachung notwendig.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malaria-mittel/Aminochinoline, ATC-Code: P01B A02.

Hydroxychloroquin gehört zu der Gruppe der 4-Aminochinoline, 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 unreifen Formen von *Plasmodium falciparum* stört.

Hydroxychloroquin kann bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis bis zu einer Remission modifizieren. Hydroxychloroquin zeigt in den meisten tiereperimentellen 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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Hydroxychloroquin rasch und nahezu vollständig resorbiert und verteilt sich in unterschiedlichen Konzentrationen in den Geweben. Die maximalen Blutspiegel werden nach 4 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen ist groß. Im Vollblut ist der größte Teil des Hydroxychloroquins an die zellulären Elemente gebunden. Der im Plasma gefundene Anteil ist zu etwa 50% an Plasmaproteine gebunden. Hydroxychloroquin akkumuliert in Blutzellen und anderen Organen. In Herz, Lunge, Nieren und Leber wird mehr als das 10-Fache, in parenchymatösen Zellen das 100- bis 500-Fache, in pigmentierten Zellen bis zum 1.000-Fachen der Plasmakonzentration gefunden.

Die Ausscheidung aus den tiefen Kompartimenten erfolgt nur langsam. Die Halbwertszeit, berechnet unter Zugrundelegung eines Multikompartimentsystems, beträgt 30 bis 60 Tage.

Hydroxychloroquin wird im Wesentlichen zu zwei aktiven Metaboliten abgebaut. Hauptmetabolit ist das Desethylhydroxychloroquin.

Für die Malariaphylaxe sind Plasmaspiegel oberhalb von 9,6 µg/l (30 nmol/l), d. h. etwa 12,8 bis 32 µg/l, erforderlich. Für die Malariatherapie werden Plasmaspiegel von 96 bis 192 µg/l benötigt.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über den Stuhl und nur zum kleineren Teil über die Nieren. Das mit dem Urin ausgeschiedene Material besteht zu etwa 60% aus unverändertem Wirkstoff.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen nur begrenzte präklinische Daten zu Hydroxychloroquin vor, daher werden aufgrund der Ähnlichkeit der Struktur und der pharmakologischen Eigenschaften der beiden Substanzen Daten zu Chloroquin in Betracht gezogen.

### Genotoxizität

Es liegen nur begrenzt Daten zur Genotoxizität von Hydroxychloroquin vor.

In der Literatur wird Chloroquin als schwach genotoxische Substanz beschrieben, die Genmutationen und Chromosomen-/DNA-

Strangbrüche hervorrufen kann. Als mögliche Mechanismen könnten DNA-Interkalkation oder Induktion von oxidativem Stress in Frage kommen. In der Literatur werden sowohl positive als auch negative Ergebnisse für *In-vitro*-Mutationsassays in Bakterien (Ames-Test) und tiereperimentelle *In-vivo*-Studien bei Nagern (Schwesterchromatidaustausch und Chromosomenanomalien an Knochenmarkszellen von Mäusen sowie DNA-Strangbrüche in multiplen Organen bei Ratten nach jeweils intraperitonealer Verabreichung) berichtet. Diese chromosomalen Effekte wurden bei oraler Verabreichung (d. h. bei der therapeutisch relevanten Anwendungsart) von Chloroquin im Tier nicht beobachtet.

### Kanzerogenität

Es liegen keine Daten zur Kanzerogenität von Hydroxychloroquin vor.

In einer Zweijahresstudie mit Chloroquin an Ratten wurde kein Anstieg an neoplastischen oder proliferativen Veränderungen beobachtet. Es wurde keine Studien in Mäusen durchgeführt. In subchronischen Toxizitätsstudien wurden keine proliferativen Veränderungen festgestellt.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es liegen nur sehr begrenzte reproduktions-toxikologische Untersuchungen zu Hydroxychloroquin vor. Hydroxychloroquin passiert die Plazentaschranke. In Studien an Mäusen und Affen führte die Gabe von Chloroquin, ein mit dem Hydroxychloroquin verwandter Stoff, zum transplazentaren Transfer und Akkumulation in der Nebennierenrinde und Retina. In autoradiographischen Studien konnte gezeigt werden, dass Chloroquin bei Verabreichung zu Beginn oder am Ende der Gestation in Augen und Ohren akkumuliert. In Embryotoxizitätsstudien in Ratten war Chloroquin fetolethal (im etwa 60-fachen Abstand zur humantherapeutischen Dosis von 250 mg täglich, d. h. etwa 4 mg/kg/Tag) und führte zu Anophthalmie und Mikrophthalmie (im etwa 60-fachen Abstand zur humantherapeutischen Dosis).

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Hydroxychloroquin auf die Fertilität vor. In einer Studie in männlichen Ratten wurde nach oraler Verabreichung an 30 Tagen von 5 mg Chloroquin pro Tag eine Abnahme der Testosteronspiegel, des Gewichts der Testes, der Nebenhoden, der Samenblase und der Prostata gezeigt.

Die Fertilitätsrate wurde in einer weiteren Studie an Ratten nach 14 Tagen intraperitonealer Anwendung von 10 mg/kg pro Tag ebenfalls verringert.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Povidon (MW: ca. 25.000), Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Macrogol (4000), Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen. Packungen mit 30 Filmtabletten 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10\*  
Telefax: (01 80) 2 22 20 11\*  
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6584604.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
08. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10. Juli 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2019

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt