

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, bikonvexer Filmtablette 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 chloroquinresistenten Plasmodienstämmen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungHinweis

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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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-Aminochinoline 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,
- in der Stillzeit,
- bei Kindern unter 6 Jahren (< 35 kg).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 (siehe Abschnitt 4.6).

Lebertoxizität

Während der Anwendung von Quensyl wurden schwerwiegende Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden (*drug-induced liver injury* [DILI]), einschließlich hepatozellulärer Schädigung, cholestatischen Leberschadens, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/cholestatischer Leberschädigung und fulminanten Leberversagens (einschließlich tödlicher Fälle), berichtet.

Zu den Risikofaktoren können vorbestehende Lebererkrankungen oder prädisponierende Erkrankungen wie Uroporphyrinogen-Decarboxylasemangel oder die gleichzeitige Anwendung hepatotoxischer Arzneimittel gehören.

Bei Patienten, die über Symptome berichten, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, sollten unverzüglich eine klini-

sche Beurteilung und Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8) sollten Ärzte den Nutzen/das Risiko einer Behandlungsfortsetzung beurteilen.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit Hydroxychloroquin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde über eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus berichtet.

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 (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). 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.

Arzneimittelbedingte Phospholipidose

Fälle einer hydroxychloroquinbedingten Phospholipidose wurden während der Anwendung von Quensyl 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. Quensyl ist abzusetzen, wenn eine kardiale, renale oder muskuläre Toxizität in Zusammenhang mit einer arzneimittelbedingten Phospholipidose vermutet oder durch Gewebebiopsie nachgewiesen wird.

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

Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittalexanthem 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

aufzutreten, die auf eine schwere Hautreaktion hindeuten, muss Hydroxychloroquin unverzüglich abgesetzt und eine alternative Therapie 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

Mit der verwandten Substanz Chloroquin erhobene tiereperimentelle 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 und psychiatrische Erkrankungen

Bei einigen Patienten wurde unter Behandlung mit Hydroxychloroquin von suizidalem Verhalten und psychiatrischen Erkrankungen 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.

Extrapyramidale Störungen

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

Rheumatoide Arthritis und Lupus erythematodes

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 erythematodes 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.

Lactose

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 beispielsweise ein größeres Risiko von Nebenwirkungen.

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 (z. B. Amiodaron), 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 Abschnitte 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.

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.

Cytochrom-P450-(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*-In-

teraktionsstudien 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-(P-gp-)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 angewandt werden.

Weitere Wechselwirkungen

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.

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

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.

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 kann für die Dauer der Therapie und mindestens drei Monate nach Beendigung ein wirksamer Kontrazeptionsschutz in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Daten aus einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 2045 Hydroxychloroquin-exponierten Schwangerschaften deuten auf einen geringen Anstieg des relativen Risikos (RR) für kongenitale Fehlbildungen in Assoziation mit einer Hydroxychloroquin-exposition im ersten Trimester hin (n = 112 Fälle). Bei einer Tagesdosis ≥ 400 mg betrug das RR 1,33 (95% KI, 1,08–1,65). Bei einer Tagesdosis < 400 mg betrug das RR 0,95 (95% KI, 0,60–1,50). Tierexperimentelle Studien mit dem strukturell verwandten Chloroquin haben eine Reproduktionstoxizität bei hoher maternaler Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen passiert Hydroxychloroquin die Plazentaschranke, und die Blutkonzentration im Fötus ähnelt der maternalen Blutkonzentration.

Malariaprophylaxe und Malaria:

Hydroxychloroquin 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.

Rheumatoide Arthritis, 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.

Im Falle einer längeren Behandlung während der Schwangerschaft sollte das Sicherheitsprofil von Hydroxychloroquin, insbesondere ophthalmologische Nebenwirkungen, bei der Überwachung des Kindes berücksichtigt werden.

Stillzeit

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

Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis), 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.

Malariaprophylaxe 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

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

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 ($\geq 1/10$)

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 der nach Einnahme von Quensyl beobachteten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Sie treten vor allem bei Plasmakonzentrationen über $250 \mu\text{g/l}$ 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).

Phospholipidose. Fälle einer hydroxychloroquinbedingten Phospholipidose wurden berichtet. Eine arzneimittelbedingte Phos-

pholipidose kann in verschiedenen Organsystemen wie Herz, Nieren oder Muskeln auftreten und verursacht eine Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Quensyl kann es zur Exazerbation einer Porphyrrie kommen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Affektlabilität.

Gelegentlich:

Schläfrigkeit, Unruhe oder Parästhesien.

Nicht bekannt:

Ausbruch von Psychosen. Es trat auch suizidales Verhalten auf.

Depressionen, Halluzinationen, Angstzustände, Agitiertheit, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Manie und Schlafstörungen.

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, Fimmerskotome und Sehkraftverluste hinzutreten.

Die Inzidenz der durch Quensyl verursachten Retinopathien ist jedoch von der Tagesdosis abhängig. Beim strengen Einhalten der Tagesdosis ($6,5 \text{ mg/kg}$ 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 GefäßerkrankungenNicht bekannt:

Verlängerung des QT-Intervalls, was zu Arrhythmien führen kann (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, siehe Abschnitt 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 GastrointestinaltraktsSehr 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 GallenerkrankungenGelegentlich:

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

Nicht bekannt:

Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI), einschließlich hepatozellulärer Schädigung, cholestatischen Leberschadens, akuter Hepatitis, gemischter hepatozellulärer/cholestatischer Leberschädigung und fulminanten Leberversagens.

Erkrankungen der Haut und des UnterhautzellgewebesHäufig:

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:

Erythema multiforme, Photosensibilisierung, exfoliative Dermatitis, Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem 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.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und KnochenkrankungenGelegentlich:

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.

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 ÜberdosierungSymptome 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 Malariaphylaxe 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 (Gametozysten) 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 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

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. Nahrungsaufnahme 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.

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.

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

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 langdauernder, 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.

Linearität/Nichtlinearität

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 Hydroxychloroquindosis unverändert im Urin ausgeschieden wird. Die Hydroxychloroquinexposition kann bei Patienten mit moderater und schwerer Nie-

renfunktionsstörung 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 begrenzt vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass die Hydroxychloroquin-Exposition im gleichen 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

Es liegen nur sehr begrenzte reproduktionstoxikologische Untersuchungen zu Hydroxychloroquin vor. 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 autoradiografischen 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: 0800 52 52 010
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

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt