

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxiclороquina Aristo 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos circulares, de color blanco, biconvexos y marcados con “200” en una de las caras y lisos por la otra.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hidroxiclороquina Aristo está indicado en adultos para:

- Profilaxis y tratamiento de malaria no complicada causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y especies sensibles de *Plasmodium falciparum* (ver secciones 4.4 y 5.1).
- Tratamiento sintomático de artritis reumatoide.
- Tratamiento de lupus eritematoso discoide y lupus eritematoso sistémico.

Hidroxiclороquina Aristo está indicado en niños mayores de 6 años o peso superior a 35 kg para:

- Tratamiento del lupus eritematoso discoide.
- Tratamiento de lupus eritematoso sistémico.
- Profilaxis y tratamiento de la malaria no complicada, causada por *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y especies sensibles a cloroquina de *P. falciparum*.

Se deben en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al tratamiento y prevención de la malaria. Las directrices oficiales incluirán normalmente las directrices de las autoridades de salud pública de la OMS.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis que a continuación se recomiendan hacen referencia a sulfato de hidroxiclороquina, no la hidroxiclороquina base. La dosis debe aplicarse de acuerdo al peso corporal.

En personas con sobrepeso, la dosis no debe basarse en el peso real, sino en el peso ideal.

Si la dosis está basada en el peso real, podría causar sobredosis en personas con sobrepeso.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

La dosis debe ser administrada el mismo día de la semana cada semana.

La profilaxis deberá iniciarse una semana antes de la exposición y continuarse hasta 4 semanas después de dejar la zona endémica.

Adultos: 400 mg (2 comprimidos recubiertos) una vez por semana.

Tratamiento de la malaria en adultos

Dosis inicial de 800 mg (4 comprimidos), 6 horas después 400 mg (2 comprimidos) y posterior a la primera dosis 400 mg (2 comprimidos) diarios durante 2 días o 3 días para personas con peso superior a 60 kg.

En caso de malaria causada por *Plasmodium vivax* y/o *Plasmodium ovale* se debe hacer cura radical con primaquina (ver sección 4.4).

Tratamiento de la artritis reumatoide

Adultos y adolescentes: dosis inicial diaria de 400-600 mg.

Dosis de mantenimiento 200-400 mg al día.

30-49 kg, un comprimido al día

50-64 kg, un comprimido o dos comprimidos cada dos días (QD o BID)

≥ 65 kg dos comprimidos al día (QD o BID)

Lupus eritematoso discoide

Adultos: *Dosis inicial* 400-600 mg al día. Dosis de mantenimiento 200-400 mg diarios.

Dosis de mantenimiento:

Peso	Hidroxicloroquina mg/día
------	--------------------------

30-49 kg	200 mg
----------	--------

50-64 kg	200 mg el primer día, 400 mg el segundo día, después 200 mg, etc...
----------	---

≥ 65 kg	400 mg
---------	--------

Lupus eritematoso sistémico

Adultos: *Dosis inicial* 400-600 mg al día. Dosis de mantenimiento 200-400 mg diarios.

Dosis de mantenimiento:

Peso	Hidroxicloroquina mg/día
------	--------------------------

30-49 kg	200 mg
----------	--------

50-64 kg	200 mg el primer día, 400 mg el segundo día, después 200 mg, etc...
----------	---

≥ 65 kg	400 mg
---------	--------

Población pediátrica

Se debe emplear la dosis mínima eficaz y no debe exceder de 6,5 mg/kg/día de peso corporal ideal.

Hidroxicloroquina Aristo no debe administrarse a niños menores de 6 años (<35 kg) (ver sección 4.3).

Profilaxis de la malaria

Niños ≥ 6 años (≥ 35 kg):

Se debe administrar una dosis de 6,5 mg / kg / día el mismo día de la semana cada semana.

La profilaxis deberá iniciarse dos semanas antes de la exposición y continuarse hasta 4 semanas después de dejar la zona endémica.

La dosis no debe exceder de 6,5 mg / kg / día según su peso corporal ideal.

Los comprimidos de 200 mg, por tanto no son adecuados para uso en niños <6 años con un peso corporal ideal de menos de 35 kg.

En zonas endémicas de *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax* se recomienda profilaxis concomitante con fosfato de primaquina durante las 2 últimas semanas, o inmediatamente después de la profilaxis con hidroxicloroquina (ver sección 4.4).

Tratamiento de la malaria

Niños \geq 6 años (\geq 35 kg):

Se debe administrar una dosis máxima de tratamiento de 30 mg / kg en base al peso corporal ideal, durante los 2 días de tratamiento siguiendo las siguientes pautas:

Dosis inicial: 13 mg / kg (sin exceder 800 mg)

Segunda dosis: 6,5 mg / kg (sin exceder 400 mg), 6 horas más tarde.

Tercera dosis: 6,5 mg / kg (sin exceder 400 mg), 24 horas después de la primera dosis.

Cuarta dosis: 6,5 mg / kg (sin exceder 400 mg), 48 horas después de la primera dosis.

En caso de malaria causada por *Plasmodium ovale* y / o *Plasmodium vivax*, se puede añadir fosfato de primaquina para el tratamiento radical completo (ver sección 4.4).

Lupus eritematoso discoide y *Lupus eritematoso sistémico*:

Niños mayores de 6 años (\geq 35 kg): 5- 6,5 mg / kg / día o 400 mg / día (si es inferior).

La dosis no debe ser superior a 6,5 mg / kg / día.

En general, se debe utilizar la dosis más baja efectiva de mantenimiento para minimizar la toxicidad.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse sin masticar, con comida o con un vaso de leche.

Los niños \geq 6 años (\geq 35 kg) no deben ser tratados con hidroxiclороquina durante más de 6 meses. Se debe evitar el uso a largo plazo para la profilaxis de la malaria en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Psoriasis
- Retinopatía, maculopatía
- Cambios en el campo visual, independientemente de la génesis
- Deficiencia auditiva neurogénica
- Hipersensibilidad a hidroxiquinolona, derivados de 4-aminoquinolona o a cualquiera de los excipientes
- Miastenia gravis
- Enfermedades del sistema hematopoyético
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo)

La aplicación de hidroxiclороquina en población pediátrica (en niños menores de 6 años o $<$ 35 kg) está contraindicado.

Hidroxiclороquina está contraindicado en el embarazo (indicación a excepción de la malaria, ver sección 4.4 y 4.6).

Hidroxiclороquina está contraindicado durante la lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Malaria: la hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de plasmodio resistentes a cloroquina de *Plasmodium falciparum* y etapas exo-eritrocíticas de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*.

Con el fin de evitar recaídas, y debido a su actividad contra las formas hepáticas exo-eritrocíticas (hipnozoitos), debe agregarse fosfato de primaquina a la hidroxiclороquina para la profilaxis radical y el tratamiento de *Plasmodium ovale* y / o infecciones por *Plasmodium vivax* (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los niños parecen ser especialmente sensibles a los efectos de los derivados de 4-aminoquinolina. Por tanto, los pacientes deben ser advertidos de mantener hidroxicloroquina fuera de la vista y del alcance de los niños.

Proteger de la luz directa del sol.

Se han notificado casos de cardiomiopatía, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con hidroxicloroquina (ver secciones 4.8 y 4.9). Es recomendable la monitorización de los signos y síntomas de una cardiomiopatía y debe interrumpirse el tratamiento con hidroxicloroquina si se desarrolla una cardiomiopatía. Se debe considerar toxicidad crónica en el caso de diagnóstico de los trastornos de la conducción (bloqueo de rama, bloqueo AV) e hipertrofia biventricular.

Hidroxicloroquina debe administrarse con precaución en pacientes:

- con insuficiencia hepática e insuficiencia renal
- En estos pacientes y en pacientes que toman medicamentos que pueden afectar a estas funciones, puede ser necesaria una reducción de la dosis. No pueden ser proporcionadas directrices fijadas para esta reducción de dosis.
- con condiciones gastrointestinales graves
- con condiciones neurológicas
- con condiciones hematológicas
- con hipersensibilidad a la quinina
- con trastornos de la conducción cardíaca.
- con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- con porfiria
- con epilepsia
- con el uso concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos o hepatotóxicos
- con psoriasis preexistente
- durante el embarazo (Indicación malaria).

La hidroxicloroquina puede causar hipoglucemia grave incluyendo pérdida de consciencia que puede suponer una amenaza para la vida en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia y sobre los signos y síntomas clínicos asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos sugerentes de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina se deben controlar su glucosa sanguínea y revisar el tratamiento según sea necesario.

La hidroxicloroquina no debe utilizarse con productos que contengan sales de oro o fenilbutazona debido al riesgo de dermatitis médica.

La duración del tratamiento no debe exceder de tres años, salvo que los beneficios del tratamiento sean mayores que los riesgos.

Deberá realizarse un examen oftálmico inicial que incluya agudeza visual, fundoscopia, prueba del campo visual, visión del color y periódico (trimestral) durante el tratamiento.

Los niños siempre deben ser examinados por un oftalmólogo.

Pacientes con una agudeza visual inferior a 0,8 y pacientes mayores de 65 años de edad deben ser examinados por un oftalmólogo antes de iniciar el tratamiento.

Se deben realizar exámenes oculares regulares (cada 3-6 meses) en las siguientes situaciones:

- Si se excede de dosis superiores a 6,5 mg/kg peso del peso corporal ideal (masa corporal magra), el peso corporal absoluto utilizado como dosis de guía, puede producir sobredosis en personas obesas (ver sección 4.2)

- Dosis acumuladas de más de 200 g
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes de edad avanzada
- Pacientes con problemas de visión

En caso de anormalidad visual (agudeza y color) se deberá interrumpir el tratamiento inmediatamente y mantener a el paciente en observación por una posible exacerbación.

Los cambios en la retina (y trastornos visuales) pueden progresar incluso después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Se desconoce el mecanismo exacto por el que hidroxiclороquina causa retinopatía. Factores que se han relacionado con su aparición son la administración de dosis superiores a 6,5 mg/kg peso corporal ideal y/o el tratamiento prolongado. Síntomas que pueden ser indicativos de retinopatía son fotofobia, visión borrosa de lejos, escotomas en el campo visual central y destellos luminosos.

Cuando se considere necesario un tratamiento prolongado con hidroxiclороquina, deberá realizarse un examen oftálmico inicial y periódico (trimestral) que incluya agudeza visual, fundoscopia y prueba del campo visual. Si se observa algún indicio de anormalidad visual se deberá suspender el tratamiento inmediatamente y mantener al paciente en observación por si se produjese progresión. Los cambios en la retina si se detectan en una fase temprana pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento pero si se desarrolla, la retinopatía puede ser irreversible y progresar incluso tras dejar la medicación (ver sección 4.8).

La toxicidad retiniana es principalmente dependiente de la dosis. El riesgo de lesión de retina es pequeño en dosis diarias de hasta 6,5 mg / kg peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta significativamente el riesgo de toxicidad retiniana. En caso de retinopatía, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con este medicamento.

Antes de iniciar un tratamiento prolongado y durante el tratamiento, deberá realizarse un examen hematológico regular de seguimiento de cada dos meses; el intervalo de tiempo se determinará de acuerdo con las visitas de seguimiento del paciente. Si se observa alguna anomalía, el tratamiento debe interrumpirse.

En pacientes en tratamiento prolongado se debe controlar la función muscular y los reflejos tendinosos en cada visita. Si se produce debilidad muscular se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes con epilepsia deben ser controlados de forma regular.

Hidroxiclороquina tiene un efecto acumulativo y podría necesitar algunas semanas para que se produzca el efecto terapéutico en el tratamiento de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Por lo tanto, los efectos secundarios pueden aparecer rápidamente. La eficacia del tratamiento puede ser evaluada entre la semana 4 y 12.

Si no hay mejoría después de 6 meses, debe interrumpirse el tratamiento.

En casos muy raros, se han notificado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxiclороquina.

Durante el tratamiento con hidroxiclороquina, pueden ocurrir trastornos extrapiramidales (ver sección 4.8).

En el tratamiento de la malaria se debe tener en cuenta que hidroxiclороquina se debe utilizar en combinación con otros medicamentos en países con conocida resistencia a la cloroquina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con hidroxiclороquina y digoxina puede incrementar la concentración sérica de digoxina, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles séricos.

Hidroxiclороquina puede incrementar el efecto de la terapia hipoglucemiante, y puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina o de medicamentos antidiabéticos.

Halofantrina potencia el efecto de prolongación del intervalo QTc y no se debe administrar con otros medicamentos cuyo potencial induce a arritmias cardíacas, incluyendo probablemente la hidroxiclороquina. También puede haber un mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares si hidroxiclороquina se utiliza con otros fármacos arritmogénicos, tales como amiodarona y moxifloxacina.

Se han notificado informes aislados de aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina con la administración concomitante de ciclosporina, hidroxiclороquina o cloroquina.

Hidroxiclороquina puede disminuir el umbral convulsivo. La administración concomitante de hidroxiclороquina y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, mefloquina) puede aumentar el riesgo de convulsiones. La eficacia de ciertos anticonvulsivos puede disminuir por la administración concomitante de hidroxiclороquina.

Un estudio de interacción de dosis única informó que la cloroquina reduce la biodisponibilidad de praziquantel. No se sabe si la administración simultánea de hidroxiclороquina y praziquantel tiene un efecto similar. Por extrapolación, se espera un efecto similar para la hidroxiclороquina, debido a la similitud en la estructura entre hidroxiclороquinas y cloroquinas y parámetros farmacocinéticos similares.

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad α -galactosidasa intra-celular cuando hidroxiclороquina se administra de forma concomitante con agalsidasa.

Debido a que el aumento de los efectos secundarios son posibles, se debe evitar la administración de los llamados productos terapéuticos básicos durante el tratamiento con hidroxiclороquina.

Si se utiliza fenilbutazona durante el tratamiento con hidroxiclороquina aumenta la probabilidad de dermatitis exfoliativa.

Hidroxiclороquina no debe ser utilizado con sustancias hepatotóxicas (se debe tener precaución con el alcohol en grandes cantidades) y los inhibidores de la MAO.

Hidroxiclороquina combinada con probenecid e indometacina aumenta el riesgo de reacciones de sensibilidad y retinopatía.

El tratamiento concomitante con derivados de corticosteroides puede aumentar miopatía o miopatía cardio.

Hidroxiclороquina en combinación con aminoglucósidos puede aumentar la inhibición neuromuscular.

La combinación de hidroxiclороquina con pirimetamina / sulfadoxina incrementa significativamente el riesgo de reacciones cutáneas.

El uso concomitante de hidroxiclороquina con alguno de los siguientes medicamentos puede influir en el efecto de éstos:

- Antagonistas del ácido fólico (metotrexato) puede ver potenciado su efecto.
- La absorción de ampicilina puede reducirse por el uso concomitante con hidroxiclороquina
- El efecto de neostigmina o piridostigmina puede reducirse con el uso concomitante con hidroxiclороquina.

Los antiácidos pueden reducir la absorción de hidroxiclороquina, por lo que el tiempo entre la ingesta de antiácidos e hidroxiclороquina debe ser de 4 horas.

Cimetidina puede retrasar la excreción de hidroxiclороquina.

Durante la terapia con fosfato de cloroquina, se observaron interacciones, ya que esta sustancia tiene una estructura similar a hidroxiclороquina.

Por tanto, estos efectos secundarios no pueden ser excluidos:

- Después de la ingesta de metronidazol, se observó una reacción de distonía aguda.
- Penicilamina puede aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos y / o renales, así como reacciones cutáneas.

La producción de anticuerpos puede reducirse mediante vacunación contra la rabia con vacunas-HDC (se recomienda vacunación intramuscular para la profilaxis de la rabia). No se han observado efectos en vacunación de rutina (tétanos, difteria, sarampión, poliomielitis, tifus y tuberculosis).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hidroxiclороquina debería utilizarse únicamente para las indicaciones necesarias en mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre su uso durante el embarazo. Hidroxiclороquina atraviesa la barrera placentaria.

La 4-aminoquinolina, en dosis terapéuticas, han provocado daños en el sistema nervioso central incluyendo ototoxicidad, sordera congénita, hemorragia retiniana y pigmentación retinal anormal.

Los estudios realizados en animales con madres altamente expuestas a cloroquina, han demostrado toxicidad para la reproducción. (Ver sección 5.3)

Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento con hidroxiclороquina para la artritis reumatoide o el lupus eritematoso. Hidroxiclороquina está contraindicada durante el embarazo.

Anticoncepción

Se debe evitar estrictamente un embarazo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores al término del tratamiento.

Profilaxis de malaria y tratamiento:

Hidroxiclороquina se puede utilizar para la profilaxis y el tratamiento de la malaria durante todas las etapas del embarazo debido a la malaria en sí mismo puede causar daños al feto.

Lactancia

Profilaxis y tratamiento de la malaria:

Los beneficios de la lactancia materna deben sopesarse frente a los riesgos potenciales para el niño.

Hidroxiclороquina se excreta en leche materna en cantidades muy pequeñas (2% – 4% de la dosis materna diaria). Los recién nacidos son especialmente sensibles a los efectos de 4-aminoquinolinas. La cantidad en la leche humana es insuficiente para proteger al niño contra la malaria, cuando se utiliza como profilaxis.

Artritis reumatoide, lupus eritematoso:

Debido a la larga vida media y la alta dosis diaria de hidroxiclороquina debe esperarse una acumulación. Hidroxiclороquina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos disponibles del efecto de la hidroxiclороquina sobre la fertilidad humana.

En estudios con ratas, cloroquina una sustancia relacionada de hidroxiclороquina, redujo la secreción de testosterona, el peso de los testículos y epidídimo y produjo esperma anormal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como consecuencia de los efectos secundarios de hidroxiclороquina (trastornos de acomodación, visión borrosa), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse deteriorada debido a trastornos de la acomodación.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas están clasificadas en frecuencias que se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
Muy raras ($< 1/10.000$) y
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de los efectos secundarios observados son dosis-dependientes.
Se presentan principalmente en las concentraciones plasmáticas superiores a 250 $\mu\text{g/l}$.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% pacientes) son los trastornos gastrointestinales que pueden desaparecer de manera espontánea o pueden reducirse disminuyendo la dosis. Por lo general se pueden prevenir con chequeos.

Los efectos secundarios son generalmente reversibles, pero se han observado efectos secundarios irreversibles (por ejemplo, sordera, defectos del campo visual).

Los pacientes con psoriasis parecen tener un mayor riesgo de reacciones graves de la piel.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros

- Inhibición de la médula ósea
- Discrasias sanguíneas tales como leucocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia y anemia aplásica.

Se ha observado en casos muy raros, durante el tratamiento con fosfato de cloroquina, una metahemoglobinemia adquirida, así como eosinofilia con infiltración de eosinófilos en el tejido (principalmente el pulmón). Estos efectos secundarios no pueden ser excluidos por hidroxiclороquina debido a la relación estructural.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida

- Urticaria, angioedema, broncoespasmo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes

- Anorexia

Frecuencia no conocida

- Hipoglucemia
- Hidroxicloroquina puede exacerbar la porfiria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes

- Labilidad afectiva

Poco frecuentes

- Nerviosismo, insomnio, parestesia

Frecuencia no conocida

- Psicosis
- Comportamientos autolesivos

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

- Cefalea

Poco frecuentes

- Mareo, confusión, somnolencia

Frecuencia no conocida

- Convulsiones, ataques epilépticos, trastornos extrapiramidales como distonía, discinesia, acatisia o temblores.

Trastornos oculares

Frecuentes

- Alteración de la acomodación con síntomas de visión borrosa. Esta reacción está en relación con la dosis administrada y es reversible al cesar el tratamiento.

Poco frecuentes

- Retinopatía con aumento de la pigmentación en el centro de la mácula y defectos visuales (En su fase inicial, la retinopatía es generalmente reversible después de la interrupción inmediata del tratamiento. Si se permiten avanzar en los cambios en la retina, hay un riesgo de progresión incluso después de suspender el tratamiento.)

Los pacientes con alteraciones en la retina, escotoma, disminución de la agudeza visual, alteración en los colores, pueden no presentar síntomas al inicio.

El debilitamiento del campo visual podría ser del tipo anillo paracentral o pericentral. Estos síntomas podrían ocurrir de manera temporal.

Frecuencia no conocida

- Alteraciones en la córnea que incluyen edema y opacidad, con o sin síntomas (visión borrosa, halo visual o fotofobia). Estos síntomas pueden ser temporales o reversibles después de suspender el tratamiento con hidroxicloroquina. Puede ocurrir, especialmente durante el tratamiento a largo plazo de una retinopatía irreversible con alteración en los colores, como síntoma de una etapa inicial y posteriormente en la pigmentación, escotoma, escotoma parpadeo y pérdida de la visión.

La incidencia de la retinopatía causada por hidroxicloroquina depende de la dosis diaria.

Solo se observaron unos pequeños cambios en la retina cuando se sigue un estricto cumplimiento de la dosis diaria (6,5 mg / kg de peso corporal o menos, durante el tratamiento a largo plazo y la función renal normal).

- Se han notificado casos de maculopatía y degeneración macular y pueden ser irreversibles.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes

- Vértigo
- Tinnitus

Frecuencia no conocida

- Pérdida de audición

Trastornos cardíacos

Raros

- Cardiomiopatía, lo que podría conducir a la insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4), en parte, con consecuencias mortales. Durante el tratamiento con hidroxiclороquina se podrían producir cambios en el ECG (como la depresión de la onda-T en el ECG).

- Se debe considerar toxicidad crónica en el caso de diagnóstico de los trastornos de la conducción (bloqueo de rama, bloqueo AV) e hipertrofia biventricular.

No se observaron problemas cardiovasculares (como presión arterial baja) durante el tratamiento con fosfato de cloroquina y no pueden ser excluidos por hidroxiclороquina debido a la similitud estructural de ambos compuestos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

- Náuseas
- Dolor abdominal

Frecuentes

- Diarrea incluyendo pérdida de peso
- Flatulencia
- Vómitos

Estos síntomas normalmente desaparecen después de reducir o interrumpir el tratamiento con hidroxiclороquina.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes

- Alteración de la función hepática

- Activación o aumento de la función hepática (cambio en los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina)

Frecuencia no conocida

- Fallo hepático fulminante

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes

- Erupción cutánea

- Prurito (visto en aproximadamente el 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico).

Poco frecuentes

- Alopecia
- Trastornos en la pigmentación en piel y mucosas (coloración oscura de la piel que se expone a la luz)
- Decoloración del cabello. Estos síntomas generalmente se resuelven poco después de la interrupción del tratamiento

Raros

- Angioedema
- Erupción vesicular
- Urticaria

Muy raros

- Síndrome Stevens-Johnson
- Dermatitis exfoliativa
- Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Eritema multiforme
- Fotosensibilidad
- Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (Hay que distinguir de la psoriasis) que puede estar asociada con fiebre y leucocitosis; tras la interrupción del tratamiento, el pronóstico es generalmente favorable. En raras ocasiones puede ocurrir una exacerbación de la porfiria cutánea tarda con porfirinuria o una exacerbación de la psoriasis.

Frecuencia no conocida

- Activación de la erupción la psoriasis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes

- Trastornos de la función sensomotora

Frecuencia no conocida

- Miopatía (del músculo esquelético) o neuromiopatía, lo que conduce a una progresiva debilitación y atrofia de los músculos proximales. Estas miopatías se pueden volver a producir de nuevo después de finalizar el tratamiento, lo que necesita a menudo varios meses.
- Amortiguación de los reflejos del tendón, problemas de conducción nerviosa

Trastornos renales y urinarios

Muy raros

- Durante el tratamiento a largo plazo con la estructuralmente relacionada Chloroquina fosfato tuvo lugar fosfolipidosis reversible (aumento de la acumulación intracelular de fosfolípidos), incluyendo fosfolipidosis en los riñones. Debido a la similitud estructural de este efecto secundario puede ocurrir también para haidroxicloroquina. En este caso, el empeoramiento de la función renal puede intensificarse.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Dosis tóxica

Adultos: Más de 20 mg de cloroquina / kg peso corporal

Niños: Más de 10 mg de cloroquina / kg peso corporal

Una sobredosis con 4-aminoquinolinas es peligroso especialmente para los niños. 1-2 g pueden causar la muerte.

Síntomas

Una sobredosis puede producir colapso respiratorio y circulatorio. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, el ritmo y el trastorno de la conducción, incluyendo la prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular seguida por respiración súbita e insuficiencia cardíaca que puede ser mortal. Es necesario un tratamiento médico inmediato ya que estos síntomas pueden ocurrir rápidamente después de la sobredosis.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico.

El tratamiento es sintomático, debe realizarse inmediatamente evacuación estomacal por emesis o por lavado gástrico. Se debe administrar carbón activado tras el lavado, preferiblemente dentro de los 30 minutos de la ingestión de hidroxiclороquina.

Se puede administrar diazepam por vía intravenosa para disminuir la cardiotoxicidad y la neurotoxicidad.

La hemodiálisis no es útil para eliminar la hidroxiclороquina. Posiblemente se pueden producir trastornos electrolíticos como hipopotasemia que requieren corrección.

Después del alivio de la fase aguda y el paciente esté libre de síntomas, es necesario un estrecho control del paciente como mínimo de 6 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipalúdicos, aminoquinolinas, hidroxiclороquina, código ATC: P01BA02

Hidroxiclороquina es eficaz en el tratamiento / profilaxis de la malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* y es un agente anti-inflamatorio / anti-reumático de acción lenta.

Hidroxiclороquina es una 4-aminoquinolina, un agente antipalúdico que combina la acción esquizonticida rápida en la sangre con una cierta actividad gametocitocida.

Hidroxiclороquina posee varias propiedades farmacológicas que contribuyen al efecto terapéutico. Estos incluyen la interacción con grupos sulfhidrilo, modulación de las actividades enzimáticas (incluyendo fosfolipasa, NADH citocromo C reductasa, colinesterasa, proteasas y hidrolasas), la unión al ADN, estabilización de las membranas lisosómicas, inhibición de la formación de prostaglandinas, quimiotaxis de células polimorfonucleares y fagocitosis, posible interferencia con la producción de monocitos de la interleucina-1 y la inhibición de la liberación de superóxido de neutrófilos.

Es posible que los efectos sobre la malaria y la actividad de la enfermedad reumática puedan ser causados por la concentración del producto, así como el aumento del pH en las vesículas intracelulares ácidas.

Hidroxiclороquina no es eficaz frente a cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina.

Con el fin de evitar recidivas, y debido a su actividad contra formas plasmodiales (hipnozoitos),

Se debe añadir fosfato de primaquina a hidroxiclороquina para la profilaxis terminal y tratamiento de infecciones de *Plasmodium ovale* y/o *Plasmodium vivax* (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Hidroxiclороquina se absorbe rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad media es de aprox. 74%. El máximo nivel en sangre se alcanza después de 4 horas.

Distribución

Se distribuye ampliamente por los tejidos con un gran volumen de distribución aparente.

Hidroxiclороquina se une a un gran número de elementos celulares en la sangre. La cantidad encontrada en plasma se encuentra unida a proteínas plasmáticas en una cantidad cercana al 50%. Hidroxoclороquina se acumula en las células sanguíneas y en otros tejidos tales como hígado, pulmón, riñones y ojos.

Metabolismo o Biotransformación

Sufre metabolismo hepático que da lugar a dos metabolitos de primer paso. El principal metabolito es desetilhidroxiclороquina.

Eliminación

Se excreta lentamente y el tiempo medio de eliminación total es de aprox. 50 días en la sangre y 32 días en el plasma.

Hidroxiclороquina atraviesa la placenta y es probable que igual que cloroquina se excreta en la leche materna.

Hidroxiclороquina se excreta principalmente a través de los riñones, el 23-25% inalterada pero también en la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de seguridad de interés para el médico adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

- Almidón de maíz
- Hidrógenofosfato de calcio dihidrato
- Sílice coloidal anhidra
- Polisorbato 80
- Almidón de maíz desecado
- Talco
- Estearato de magnesio

Recubrimiento:

- Hipromelosa

- Macrogol 6000
- Dióxido de titanio (E171)
- Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Hidroxicloroquina Aristo comprimidos recubiertos con película se presenta en blisters de PVC / aluminio.

Tamaños de los envases: 30 y 100 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.939

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>